

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 8 月 11 日 (11.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/073180 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 259/06, C07D 209/22, 209/24, 211/58, 213/40, 235/16, 295/18, 401/04, 405/04, A23L 1/30, A61K 7/00, 31/164, 31/165, 31/167, 31/17, 31/18, 31/275, 31/405, 31/4184, 31/4402, 31/4453, 31/4468, 31/454, A61P 1/16, 3/10, 7/02, 9/10, 13/12, 19/02, 19/08, 19/10, 25/00, 25/28, 27/10, 27/12, 29/00, 37/00, 43/00

英之 (YAMATO, Hideyuki) [JP/JP]; 〒1210813 東京都足立区竹の塚五丁目 2 4 番 2 1 号 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 石川 徹 (ISHIKAWA, Toru); 〒2290033 神奈川県相模原市鹿沼台二丁目 2 4 番 1 2 号 藤ビル 2 階 オリオン国際特許事務所 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019512

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 27 日 (27.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2003-428901  
2003 年 12 月 25 日 (25.12.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 呉羽化学工業株式会社 (KUREHA CHEMICAL INDUSTRY COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋堀留町一丁目 9 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 角地 淳二 (KAKUCHI, Junji) [JP/JP]; 〒1820001 東京都調布市緑ヶ丘二丁目 3 8 番 3 2 号 Tokyo (JP). 山崎 徹 (YAMAZAKI, Toru) [JP/JP]; 〒1240022 東京都葛飾区奥戸九丁目 2 2 番 1 1 号 Tokyo (JP). 小原 かず美 (OBARA, Kazumi) [JP/JP]; 〒2700127 千葉県流山市富士見台二丁目 5 番 8-2-5 0 2 号 Chiba (JP). 大和

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

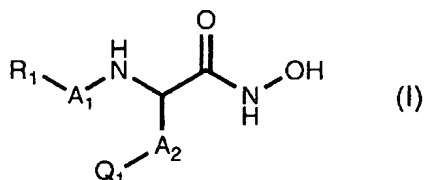
添付公開書類:

— 国際調査報告書  
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正審受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE AND AGE GENERATION INHIBITOR CONTAINING THE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ヒドロキサム酸誘導体、及び該誘導体を含む AGE 生成阻害剤



(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a novel compound which inhibits the generation of AGE and an AGE generation inhibitor containing the compound. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] The compound is one represented by the following formula or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided are a medicinal composition containing the compound or salt and an additive composition containing the compound.

(57) 要約: (課題) AGE 生成阻害を有する新規な化合物、及び該化合物を含む AGE 生成阻害剤を提供する。(解決手段) 下記式で表される化合物、その医薬として許容し得る塩、これらを含む医薬組成物、及び該化合物を含む添加剤組成物。【化 2 1】

## 明 細 書

ヒドロキサム酸誘導体、及び該誘導体を含むAGE生成阻害剤

### 技術分野

- [0001] 本発明は、AGE生成阻害活性を有する化合物、及びAGE生成阻害剤に関するものである。さらに詳細に述べると、該化合物を有効成分として含有するAGE生成阻害剤、AGE生成に伴う疾患の治療、及び予防に用いる医薬組成物、食品用及び化粧品用添加剤、及び該化合物を含有する化粧品に関するものである。

### 背景技術

- [0002] 蛋白糖化反応(メイラード反応)は、アミノ酸と還元糖を加熱すると褐色色素が生成することから見出された反応であり(非特許文献1)、食品化学領域においては古くから褐変反応として、食品の色調や香りあるいは鮮度や品質との関連で重要視されていた。

最近になって生体反応においてもその重要性が指摘されるようになり、糖尿病のような高血糖が持続する状態のみならず、正常な状態においても蛋白糖化反応が起こり、老化に伴い反応生成物が生体内に蓄積してくることが明らかにされている。さらに、蛋白糖化反応生成物の蓄積が各種疾患の発症や進展に密接に関わっていることが示され、その生理的意義は極めて重要なものとなってきた。

- [0003] 蛋白糖化反応は前期反応と後期反応に分けられる。前期反応では、グルコースなどの還元糖のアルデヒド基が蛋白質のN末端アミノ基や側鎖のアミノ基と反応して比較的不安定なシッフ塩基(アルミジン)を形成した後、これがやがてエノール化することによりアマドリ転位を起こして安定化しケトアミン、いわゆるアマドリ化合物になる。

その後、後期反応では、該アマドリ化合物は脱水、転位、縮合などの複雑な反応を経てデオキシグルコソン、グリオキサール又はメチルグリオキサールなどのカルボニル化合物を中間体として経過して多様な構造体を生成し、これらの一部は蛋白分子内あるいは分子間に架橋を形成する。これら蛋白糖化反応の最終産物はAGE (Advanced Glycosylation Endproducts)と命名されている(非特許文献2)。

- [0004] 近年、AGEの形成過程が明らかになるにつれ、該AGEの形成が単に糖化反応のみ

ならず酸化の過程でも重要であることが明らかとなった（非特許文献3）。すなわち、生体内に存在する糖、脂質、アミノ酸は、生体が酸化ストレス状態においては、生成した活性酸素種（ROSs: Reactive oxygen species）の標的となり、グリオキサル、アラビノース、グリコールアルデヒド、デヒドロアスコルビン酸、マロンジアルデヒド、ヒドロキシノネナール、アクロレインなど種々の反応性の高いカルボニル化合物を生成する。これらの物質は蛋白質のアミノ基と非酵素的に反応し、AGEに加え、脂質由来のカルボニル化合物からの蛋白修飾物はALEs (Advanced Lipoxidation Endproducts)を形成する（非特許文献4、5及び6）。このように、多くのカルボニル化合物は酸化的経路で生成されるが、3-デオキシグルコソンのように非酸化的に生成されるカルボニル化合物も存在する。

[0005] これまでにAGE、又はALEとして下記構造体が報告されている。ペントシジン（非特許文献7）、クロスリン（非特許文献8）、ピロピリジン（非特許文献9）、ピラリン（非特許文献10）、イミダゾロン化合物（非特許文献11及び12）、グリオキサルリジンダイマー（GOLD）（非特許文献13）、メチルグリオキサルリジンダイマー（MOLD）（非特許文献14）、カルボキシメチルリジン（CML）（非特許文献15）、カルボニルエチルリジン（CEL）（非特許文献16）、X1、フルオロリンク、アルグピリミジン（非特許文献17）、テトラヒドロピリミジン（THP）（非特許文献18）、MRX（非特許文献19）、ベスパリージン A、アクロレイン-リジン（非特許文献20）、MDA-リジン（非特許文献21）、4-HNE-リジン（非特許文献22）などである。

[0006] これらのAGE化、又はALE化蛋白質は血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、マクロファージなどに発現するAGE受容体と反応し、種々の生理反応を惹起することが知られている。該AGE受容体としてはRAGE(receptor for AGE)（非特許文献23）、SR-A(scavenger receptor class A)（非特許文献24）、scavenger receptor class B (CD36 and SR-BI)、galectin-3/OST-48/80K-H（非特許文献25及び26）、LOX-1などが報告されている。該AGE化蛋白はSR-A受容体を介してマクロファージに取り込まれ、細胞を泡沫化させることが報告されている（非特許文献27）。

[0007] さらにAGE化蛋白質がリガンドとして認識され、細胞内に取り込まれた後にライソゾームで分解されるというプロセスのいずれかがシグナルとなり、マクロファージや血管

内皮細胞などに種々の現象を惹起することが報告されている。例えばマクロファージではTNF, IL-1, IL-6, IGF-1, GM-CSFなどのサイトカインが分泌され、細胞増殖・遊走が引き起こされる(非特許文献28)。血管内皮細胞ではトロンボモジュリンの活性阻害、同時に組織因子の活性化を引き起こす。また、内皮下へ単球の遊走を促進し、動脈硬化初期病変に伴う泡沫細胞形成に関与することも示唆されている。

[0008] さらにAGE化蛋白質によりRAGEが、血管内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージの他、肺胞上皮細胞、周皮細胞などの血管壁細胞や腎臓のメサングウム細胞、赤血球などにも発現することが認められている(非特許文献29)。該RAGEはAGE化蛋白質により平滑筋細胞からのTGF- $\beta$ 分泌を介した遊走、血管内皮細胞のVEGFの発現などの生体反応を誘導し、動脈硬化や血管新生を促進すると考えられている(非特許文献30)。

[0009] 最近、糖尿病を誘発したapoEノックアウトマウスの動脈硬化の発症がRAGEの細胞外ドメイン(sRAGE)の投与により有意に抑制されることが報告された(非特許文献31)。更に、RAGEを血管にiNOSを脾臓の $\beta$ 細胞に特異的に過剰発現しているトランスジェニックマウスにおいては血中のAGE化蛋白質の増加と腎障害を伴う腎機能の低下が認められ、AGE化蛋白質のRAGEを介した腎障害が示された(非特許文献32)。また、腎臓のメサングウム細胞に存在するAGE受容体がAGEにより刺激されると細胞外基質の産生増加(非特許文献33)やPDGFやTGF- $\beta$ などの産生が亢進し(非特許文献34)、それが腎障害を促進させると考えられている。

[0010] その他にもAGEやALEは加齢や高血糖下で目の水晶体への蓄積が認められ、この蓄積と白内障の増加(非特許文献35)との相関が認められていたり、AGE受容体が神経細胞にも存在しアルツハイマー病においては線維化した $\beta$ APやPHFがAGE化しており神経障害との関連が示唆されていたり、関節軟骨に蓄積して軟骨細胞のコラーゲン代謝を抑制してリウマチや関節炎の進展との関連が示唆されていたり(非特許文献36及び37)、腹膜透析患者の透析液により腹膜がAGE化し透析効率の低下や硬化性腹膜炎との関連が示唆されていたり、血液透析患者を含む長期透析患者に効率に発症するアミロイド沈着部位におけるAGE化した $\beta$ 2Mの存在が明らかとなる(非特許文献38)など病態生理との関連が示唆されており多くの疾患の発症や進展に



において重要な要因となっていると考えられている。

- [0011] このようにAGEやALEが関与する疾患としては糖尿病合併症(糖尿病性神経症、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎臓症)、動脈硬化症、白内障、アルツハイマー病、リウマチ性関節炎、変形性関節炎、慢性腎不全、透析アミロイドーシス、腹膜硬化症等が報告されており、AGEやALEの生成を結果として抑制する手段はこれら疾患の発症予防、進展抑制として有効であると考えられる。

上記疾患の治療を行うことを目的にAGEあるいはALEの生成を抑制する化合物が数多く報告されているが(特許文献1〜12)、いずれもAGE生成阻害剤として実用化されていない。

また、特許文献13には、アマドリ転位生成物中の活性カルボキシル基と反応し得る活性窒素含有基(グアニジノ基、あるいはグアニジノ基に結合したアミノ基)を有する化合物を含む組成物が、二次グリコシル化最終産物の生成を抑制すること、及びその具体的に化合物としてアミノグアニジン、 $\alpha$ -ヒドラジノヒスチジン及びリジンが開示されている。しかし、本件出願時において、これらの化合物もAGE生成阻害剤として実用化されておらず、その副作用及び効果も明らかでない。

- [0012] 特許文献1:特開平9-40626号公報  
特許文献2:特開平9-59233号公報  
特許文献3:特開平9-124471号公報  
特許文献4:特開平9-221473号公報  
特許文献5:特開平10-158244号公報  
特許文献6:特開平10-17954号公報
- [0013] 特許文献7:特開平10-167965号公報  
特許文献8:特開平11-124379号公報  
特許文献9:特開2002-256259号公報  
特許文献10:特開2002-255813号公報  
特許文献11:特開2002-302472号公報  
特許文献12:特許第3267698号公報  
特許文献13:特開昭62-142114号公報

- [0014] 非特許文献1:Maillard LC, C R Acad Sci 154 : 66, 1912  
非特許文献2:Brownlee M, N End J Med 318 : 1315-1321, 1988  
非特許文献3:Miyata T, Nephrol Dial Transplant 12 : 255-258, 1997  
非特許文献4:Miyata T, Kidney Int 55 : 389-399, 1999,  
非特許文献5:Esterbauer H, Free Radic Bio Med 11 : 81-128, 1991,  
非特許文献6:Uchida K, Proc.Natl Acad Sci 95 : 4882-4887, 1998  
非特許文献7:Sell DR, J Biol Chem 264 : 21597-21602, 1989
- [0015] 非特許文献8:Nakamura K, J Chem Soc Chem Commun 992-994, 1992  
非特許文献9:Hayase F, J Biol Chem 264 : 3758-3764, 1989  
非特許文献10:Njoroge FG, Carbohydr Res 167 : 211-220, 1987  
非特許文献11:Konishi Y, Biosci Biotech Biochem 58 : 1953-1955, 1994  
非特許文献12:Uchida K FEBS Lett 410 : 313-318,1997  
非特許文献13:Well-Knecht KJ, J Org Chem 60 : 6246-6247, 1995  
非特許文献14:Nagaraji RH, J Biol Chem 271 : 19338-19345, 1996  
非特許文献15:Ahmed MU, J Biol Chem 261 : 4889-4894, 1986
- [0016] 非特許文献16:Ahmed MU, Biochem J 324 : 565-570, 1997  
非特許文献17:Shipanova IN, Arch Biochem Biophys 344 : 29-36, 1997  
非特許文献18:Oya T, J Biol Chem 274 : 18492-18502, 2000  
非特許文献19:Oya T, Biochem Biophys Res Commun 246 : 267-271, 1998  
非特許文献20:Uchida K, J Biol Chem 273 : 165058-16066, 1998  
非特許文献21:Requena JR, Biochem J 322 : 317-325, 1997  
非特許文献22:Requena JR, Biochem J 322 : 317-325, 1997  
非特許文献23:Neeper M, J Biol Chem 267 : 14998-15004, 1992
- [0017] 非特許文献24:Takata K, J Biol Chem 263 : 14819-14825, 1988  
非特許文献25:Vlassara H, Molecular Med 6 : 634-646, 1995  
非特許文献26:Li Y, Proc Natl Acad Sci USA 93 : 11047-11052, 1996  
非特許文献27:Jinnouchi Y, J Biochem (Tokyo) 123 : 1208-1217, 1998  
非特許文献28:Fu MX, Diabetes 43 : 676-683, 1994

非特許文献29:Schmidt AM, J Biol Chem 267 : 14987-14997, 1992

非特許文献30:Higashi T, Diabetes 46 : 463-472, 1997

非特許文献31:Park L, Nat Med 4 : 1025-1031, 1998

[0018] 非特許文献32:Yamamoto Y, J Clin Invest 108 : 261-268, 2001

非特許文献33:Doi T, Proc Natl Acad Sci USA 89 : 2873-2877, 1992

非特許文献34:Throckmorton DC, Kidney Int 48 : 111-117, 1995

非特許文献35:Monnier VM, N Engl J Med 314 : 403, 1986

非特許文献36:Bank RA, Biochem J 330 : 345-351, 1998

非特許文献37:Takahashi M, Bri J Rheum 36 : 637642, 1997

非特許文献38:Miyata T, J Clin Invest 92 : 1243-1252, 1993

#### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

[0019] 本発明は、AGE生成阻害活性を有する新規化合物、特に前記AGE、及びALEに起因すると考えられる各種疾患の発症予防及び症状進行を抑制することができる、AGE生成阻害活性を有する新規化合物、該化合物を有効成分として含有するAGE生成阻害剤、AGE生成に伴う疾患の治療、及び予防に用いる医薬組成物を提供することを目的とする。

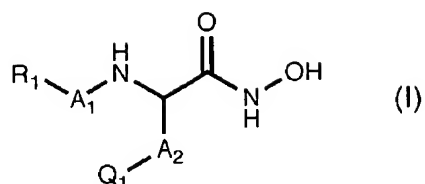
さらに本発明は、該AGE生成阻害活性を有する化合物を含む、化粧品及び食品用AGE生成阻害性添加剤、並びにAGE生成による劣化が起こり難い化粧品、及び加工食品を提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

[0020] 本発明者等は、前記各種疾患を予防または治療するために有用な化合物を見出すため種々の化合物を合成し、そのAGE生成阻害活性を検討した結果、下記一般式(I)で表される化合物、又はその医薬として許容し得る塩が優れたAGE生成阻害活性を有することを見出した。

したがって、本発明は下記式(I)で表される化合物であるヒドロキサム酸誘導体、及び該化合物の医薬として許容し得る塩を提供する。

[0021] [化1]



[0022] 式(I)中において、 $\text{R}_1$ は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2～10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、 $\text{A}_1$ 及び $\text{A}_2$ はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$\text{Q}_1$ は $-\text{Y}_1-\text{A}_3-\text{R}_2$ 、芳香環化合物基 $\text{Q}_2$ 、複素芳香環化合物基 $\text{Q}_3$ 、又は飽和環状化合物基 $\text{Q}_4$ を表し、

$\text{Y}_1$ は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{CONR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_3\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}_3\text{CONR}_4-$ 、 $-\text{NR}_3\text{SO}_2-$ 、又は $-\text{NR}_3\text{SO}_2\text{NR}_4-$ を表し、

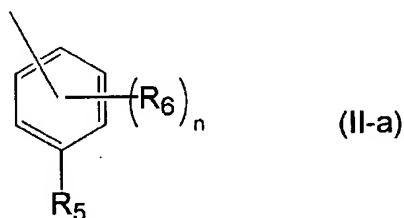
$\text{A}_3$ は単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$\text{R}_2$ は炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2～10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$\text{R}_3$ 及び $\text{R}_4$ はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基と炭素原子数1～3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、また、 $\text{R}_2$ 及び $\text{R}_3$ は互いに結合して環を形成していてもよく、

$\text{Q}_2$ は下記式(II-a)の基であって、

[0023] [化2]



[0024] 式(II-a)中において、 $\text{R}_5$ はニトロ基、シアノ基又は $-\text{Y}_2-\text{A}_3-\text{R}_2$ を表し、

$n$ は0から4の整数を表し、

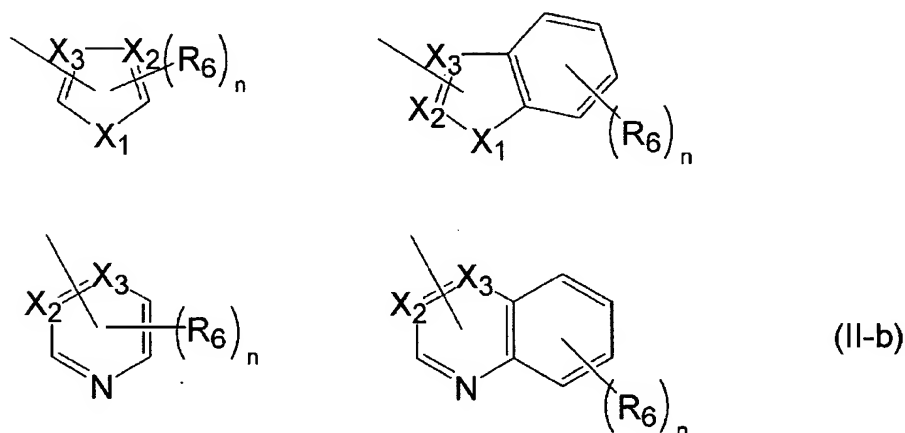
$Y_2$ は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-CONR_3-$ 、 $-NR_3CO-$ 、 $-NR_3COO-$ 、 $-NR_3CONR_4-$ 、 $-NR_3SO_2-$ 、又は $-NR_3SO_2NR_4-$ を表し、

該式中、 $R_6$ はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されてもよく、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、又は $-CONR_7R_8$ を表し、また、 $R_6$ 同士が環を形成していても良く、

$R_7$ 及び $R_8$ はそれぞれ独立にアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、

$Q_3$ は下記式(II-b)の基から選択された基を表し、

[0025] [化3]



[0026] 式(II-b)中において、 $X_1$ は $-O-$ 又は $-N(-Y_3-A_3-R_2)-$ を表し、 $X_2$ 及び $X_3$ は、 $N$ 又は $CH$ を表し、 $Y_3$ は単結合、 $-CO-$ 、又は $-SO_2-$ を表し、

$Q_4$ は任意の場所が置換していても良い、3〜10員の炭化水素、又はそれぞれ1〜3個の窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を含む環状化合物を表し、

(但し、 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレン若しくはエチレンであり、 $Q_1$ が $Q_2$ であり、 $R_5$ が $Y_2-A_3-R_2$ であり、 $Y_2$ が酸素原子であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ がフェニルである場合、

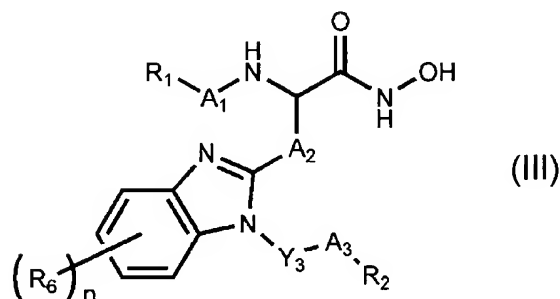
$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $Q$  が  $Y_1-A_3-R_2$  であり、 $Y_1$  が S であり、かつ  $A_3$  がエチレンである場合、

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $Q$  が  $Y_1-A_3-R_2$  であり、 $Y_1$  が S であり  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がエチルである場合、

及び、 $A_2$  がメチレンであり、 $Q$  が  $-Y_1-A_3-R_2$  を示し、 $Y_1$  が  $NR_3CO$  であり  $A_3$  がエチレンであり、かつ  $R_2$  がフェニルである場合を除く。) )

さらに本発明は、下記式(III)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

[0027] [化4]



[0028] 式(III)中において、 $R_1$  は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2〜10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$A_1$  及び  $A_2$  はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$R_6$  はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されていてもよく、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、又は  $-CONR_7R_8$  を表し、また、 $R_6$  同士が環を形成していても良く、

$R_7$  及び  $R_8$  はそれぞれ独立にアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基と炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、

[0029]  $n$  は0から4の整数を表し、

$Y_3$  は単結合、 $-\text{CO}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ を表し、

$A_3$  は単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、かつ

$R_2$  は炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2〜10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表す。

なお、該式(III)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩のうち、好ましいのは、式(III)中において、 $A_2$  がメチレン又はエチレンを表し、 $R_1$  が水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、 $A_1$  が単結合、メチレン又はエチレンを表し、 $Y_3$  が単結合を表し、かつ $R_6$  が水素原子、ハロゲン又はアルキル基を表すものである。

[0030] また、該式(III)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩のうち、特に好ましいのは、式(III)中において、 $A_2$  がエチレンを表し、 $A_1$  が単結合を表し、かつ $R_1$  が水素原子を表すものである。

また、本発明は、下記の基を有する前記式(III)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

式(III)中において、 $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がプロピル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がエチレンであり、かつ $R_2$  がフェニル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が4-ニトロフェニル基を表し；又は

[0031]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がペンチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が2-メトキシフェニル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がピリジン-2-イル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がブチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$  及

び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がオクチル基を表し;又は

[0032]  $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ がシクロヘキシル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が2, 2-ジメチルプロピル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がイソブチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-フルオロフェニル基を表し;又は

[0033]  $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が $t$ -ブチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がシクロヘキシル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がテトラヒドロピラン-4-イル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が1-メチルピペリジン-4-イル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が2-メチルブチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がヘキシル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がヘプチル基を表し;又は

[0034]  $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ が2-メチルプロピレン-2-イルであり、かつ $R_2$ が4- $t$ -ブチルフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ がナフタレン-1-イル基を表し;又は



$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が5-クロロチオフエン-2-イル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がシクロヘキシル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-*t*-ブチルフェニル基を表し；又は

[0035]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-フルオロフェニル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-メトキシベンジルを表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がメチル基を表し；又は

$R_1$  がプロピル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がプロピル基を表し；又は

[0036]  $R_1$  がシクロヘキシル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がメチル基を表し；又は

$R_1$  がプロピル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がメチル基を表し；又は

$R_1$  がオクチル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がメチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  がプロピル基を表し；又は

[0037]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  が塩素原子であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がプロピル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  が塩素原子であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がペンチル基を表し;又は

$R_1$  がシクロヘキシル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がプロピル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が2、3、5、6-テトラフルオロ-4-メトキシフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がシクロヘキシル基を表し;又は

[0038]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が3、4-ジフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  が4-メチルフェニル基を表し;又は

[0039]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  が4-メトキシフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が4-フルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が4-メチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が3-フルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が3-ニトロフェニル基を表し;又は

[0040]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-トリフルオロメチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  が塩素原子であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  が塩素原子であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  がフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がペンチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が4-メチルフェニル基を表し;又は

[0041]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-*t*-ブチルフェニル基を表し;又は

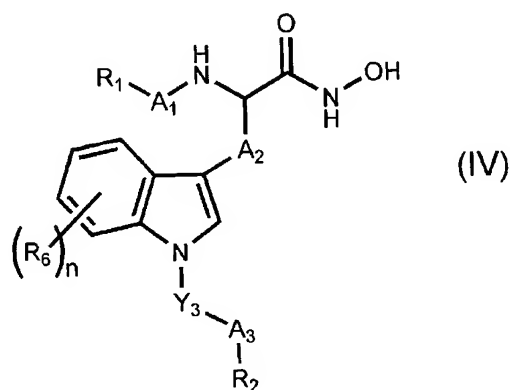
$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がペンチル基を表

し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  が2,2-ジメチルプロピル基を表す。

さらに、本発明は、下記式(IV)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

[0042] [化5]



[0043] 式(IV)中において、 $R_1$  は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2〜10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$A_1$  及び $A_2$  はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$R_6$  はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されてもよく、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、又は $-CONR_7R_8$ を表し、また、 $R_6$  同士が環を形成していても良く、

$R_7$  及び $R_8$  はそれぞれアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、

[0044]  $n$  は0から4の整数を表し、 $Y_3$  は単結合、 $-CO-$ 、又は $-SO_2-$ を表し、

$A_3$  は単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、 $R_2$  は炭素原子数1か

ら10のアルキル基、炭素原子数2〜10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表す。

なお、前記式(IV)中において、 $R_6$ が水素原子を表す前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩が好ましい。また、式(IV)中において、 $R_1$ が水素原子を表し、 $A_1$ が単結合を表す前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩が好ましい。さらに式(IV)中において、 $Y_3$ が単結合を表す前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩が好ましい。

また、本発明は、下記の基を有する式(IV)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

[0045] 式(IV)中において、 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2, 4-ジフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-トリフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-ニトロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がエチレンであり、かつ $R_2$ がフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がペンチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-tert-ブチルフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-シアノフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が

単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が3, 4-ジフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がメチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がエチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がプロピル基を表し;又は

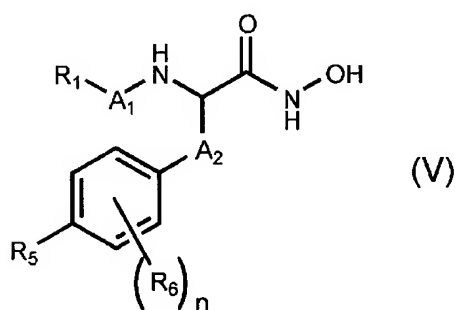
$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がブチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がヘキシル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が3-メチルブチル基を表す。

さらに、本発明は、下記式(V)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

[0046] [化6]



[0047] 式(V)中において、 $R_1$ は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2〜10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、 $A_1$ 及び $A_2$ はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、 $R_5$ はニトロ基、シアノ基、又は $-Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $n$ は0から4の整数を表し、 $Y_2$

は単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{CONR}_3-$ 、 $-\text{NR}_3\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}_3\text{COO}-$ 、 $-\text{NR}_3\text{CONR}_4-$ 、 $-\text{NR}_3\text{SO}_2-$ 、又は $-\text{NR}_3\text{SO}_2\text{NR}_4-$ を表し、

$\text{R}_6$ はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されてもよく、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{COOR}_7$ 、又は $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ を表し、また、 $\text{R}_6$ 同士が環を形成していても良く、

[0048]  $\text{R}_7$ 及び $\text{R}_8$ はそれぞれアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基と炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表す。

さらに、本発明は、式(V)中において、 $\text{A}_2$ がメチレンを表し、 $\text{R}_6$ が水素原子である、前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

さらに、本発明は下記の基を有する式(V)の前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

[0049] 式(V)中において、 $\text{R}_1$ が水素原子を表し、 $\text{A}_1$ が単結合を表し、 $\text{R}_5$ はニトロ基、 $-\text{NR}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、又は $-\text{OR}_9$ を表し、 $\text{R}_9$ 及び $\text{R}_{10}$ はそれぞれ $-\text{Y}_4-\text{R}_{11}$ を表し、 $\text{Y}_4$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONR}_{12}-$ 、又は $\text{SO}_2-$ を表し、 $\text{R}_{11}$ 及び $\text{R}_{12}$ はそれぞれ独立に炭素原子数1から10のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基である(但し $\text{R}_5$ が $-\text{OR}_9$ を表し、 $\text{R}_9$ が $-\text{Y}_4\text{R}_{11}$ を表し、 $\text{Y}_4$ が0を表し、又は $\text{R}_{11}$ がベンジル基である場合は除く)。

さらに、本発明は、式(V)中において、 $\text{R}_5$ がニトロ基である、前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

さらに、本発明は、下記の基を有する式(V)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

[0050] 式(V)中において、 $\text{R}_1$ が水素原子であり、 $\text{A}_1$ が単結合であり、 $\text{A}_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $\text{R}_5$ が $-\text{Y}_2-\text{A}_3-\text{R}_2$ を表し、 $\text{Y}_2$ が $-\text{NR}_3\text{CO}-$ であり、 $\text{R}_3$ が水素原子であり、 $\text{A}_3$ が単結合であり、かつ $\text{R}_2$ がメチル基を表し;又は

$\text{R}_1$ が水素原子であり、 $\text{A}_1$ が単結合であり、 $\text{A}_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $\text{R}_5$ が $-\text{Y}_2-\text{A}_3-\text{R}_2$ を表し、 $\text{Y}_2$ が $-\text{NR}_3\text{CO}-$ であり、 $\text{R}_3$ が水素原子であり、 $\text{A}_3$ が単結合であり

、かつ $R_2$ が4-メチルフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3CO-$ であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がブチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3CO-$ であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が $t$ -ブチル基を表し;又は

[0051]  $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3CO-$ であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-フルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3SO_2-$ であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が4-メチルフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3CONR_4-$ であり、 $R_3$ 及び $R_4$ が水素原子であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が4-トリフルオロメチルフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3COO-$ であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がメチル基を表し;又は

[0052]  $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3CONR_4-$ であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ 及び $R_4$ がメチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3-$ であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ 及び $R_3$ がプロピル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3-$ であり、 $A_3$ がメチレンであり、 $R_2$ が水素原子であり、かつ $R_3$ が4-メチルフェニル基を表し;又は



$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  $R_5$  がニトロ基を表し; 又は

[0053]  $R_1$  がフェニル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  $R_5$  がニトロ基を表し; 又は

$R_1$  がピリジン-2-イル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  $R_5$  がニトロ基を表し; 又は

$R_1$  がプロピル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  $R_5$  がニトロ基を表し; 又は

$R_1$  がシクロヘキシル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  $R_5$  がニトロ基を表し; 又は

[0054]  $R_1$  が2-プロピル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  $R_5$  がニトロ基を表し; 又は

$R_1$  がシクロヘキシル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  $R_5$  がニトロ基を表し; 又は

$R_1$  が1-メチルピペラジン-4-イル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  $R_5$  がニトロ基を表し; 又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が-O-であり、 $A_3$  がエチレンであり、かつ  $R_2$  が4-フェニル基を表し; 又は

[0055]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が-O-であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がプロピル基を表し; 又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が-O-であり、 $A_3$  がエチレンであり、かつ  $R_2$  がモルホリン-4-イル基を表し; 又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が-O-であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がブチル基を表し; 又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が— $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が—O—であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がペンチル基を表し;又は

[0056]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が— $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が—O—であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が4-フルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が— $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が—O—であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がナフタレン-2-イル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が— $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が—O—であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が2-クロロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が— $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が—O—であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が4-トリフルオロメチルフェニル基を表し;又は

[0057]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が— $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が—O—であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が— $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が—O—であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が4-*t*-ブチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が— $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が—O—であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が2-ビフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が— $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が—O—であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が4-ニトロフェニル基を表し;又は

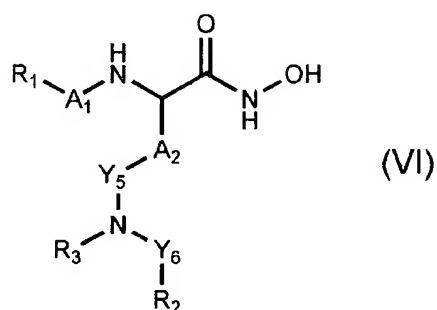
[0058]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が—

$Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-O-$ であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2,4-ジフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-O-$ であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-シアノフェニル基を表す。

さらに、本発明は、下記式(VI)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

[0059] [化7]



[0060] 式(VI)中において、 $R_1$ は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2～10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$A_1$ 及び $A_2$ はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$R_2$ は炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2～10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$Y_5$ は単結合、又はカルボニル基を表し、 $Y_6$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $CONR_4$ 、又は $-SO_2-$ を表し、

$R_3$ 及び $R_4$ はそれぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1～3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表す。

また、本発明は、式(VI)中において、 $A_2$ がエチレン又はプロピレンを表す、前記化

合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。さらに、本発明は、式(VI)中において、 $R_1$  が水素原子を表し、かつ  $A_1$  が単結合を表す、前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

[0061] さらに、本発明は、下記の基を有する式(VI)の前記化合物、又はその医薬として許容し得る塩を提供する。

式(VI)中において、 $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $Y_5$  がカルボニル基であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  がナフタレン-1-イルメチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $Y_5$  がカルボニル基であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が4-tert-ブチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $Y_5$  がカルボニル基であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が4-フルオロベンジル基を表し;又は

[0062]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $Y_5$  がカルボニル基であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が4-tert-ブチルベンジル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $Y_5$  がカルボニル基であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  がシクロヘキシル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $Y_5$  がカルボニル基であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が2, 2-ジフェニルエチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $Y_5$  がカルボニル基であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  がピリジン-2-イルメチル基を表し;又は

[0063]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $Y_5$  がカルボニル基であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  がメチル基であり、かつ  $R_2$  がベンジル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ がエチル基であり、かつ $R_2$ がエチル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、かつ $R_2$ 及び $R_3$ がペンチレン基であって環を形成し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がアダマンタン-1-イル基を表し；又は

[0064]  $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がベンジル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であり、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がメチル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であり、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がフェニル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であり、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ が4-ニトロフェニル基を表し；又は

[0065]  $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であり、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ が4-ニトロベンジル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であり、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がナフタレン-1-イル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であり、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がナフタレン-2-イル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であり、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がシクロヘキシルメチル基を表し；又は

[0066]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が—CO—であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が4-クロロフェニル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が—CO—であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  がベンズヒドリル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が—CO—であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が2-フェニルベンジル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が—CO—であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が3, 5-ジ-*tert*-ブチルベンジル基を表し；又は

[0067]  $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が—CO—であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が-*tert*-ブチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  がプロピル基であり、かつ  $R_2$  がプロピル基を表し；又は

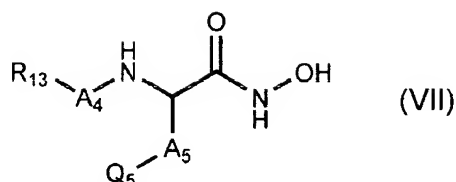
$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  がペンチル基であり、かつ  $R_2$  がペンチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  がシクロヘキシル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が4-メチルベンジル基であり、かつ  $R_2$  が4-メチルベンジル基を表す。

さらに、本発明は、下記式(VII)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を含む AGE 生成阻害剤を提供する。

[0068] [化8]



[0069] 式(VII)中において、 $R_{13}$  は炭素原子数1から10のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し；

$A_4$  及び  $A_5$  はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し；

$Q_5$  は  $-Y_7-A_6-R_{14}$ 、芳香環化合物基  $Q_6$ 、複素芳香環化合物基  $Q_7$ 、又は飽和環状化合物  $Q_8$  を表し；

$Y_7$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_{15}-$ 、 $-CONR_{15}-$ 、 $-NR_{15}CO-$ 、 $-NR_{15}COO-$ 、 $-NR_{15}CONR_{16}-$ 、 $-NR_{15}SO_2-$ 、又は  $-NR_{15}SO_2NR_{16}-$  を表し；

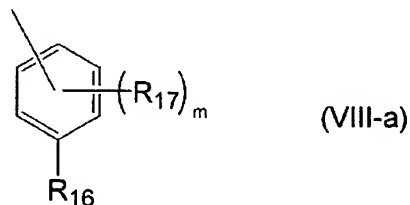
[0070]  $A_6$  は単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し；

$R_{14}$  は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し；

$R_{15}$  及び  $R_{16}$  はそれぞれ炭素原子数1から6のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1～3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、また、 $R_{14}$  及び  $R_{15}$  は互いに結合して環を形成していてもよく；

$Q_6$  は下記式(VIII-a)の基であって、

[0071] [化9]



[0072] 式(VIII-a)中において、 $R_{16}$  は水素原子、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、又は  $-Y_7-$

$A-R_{14}$  を表し、

$m$  は0から4の整数を表し、

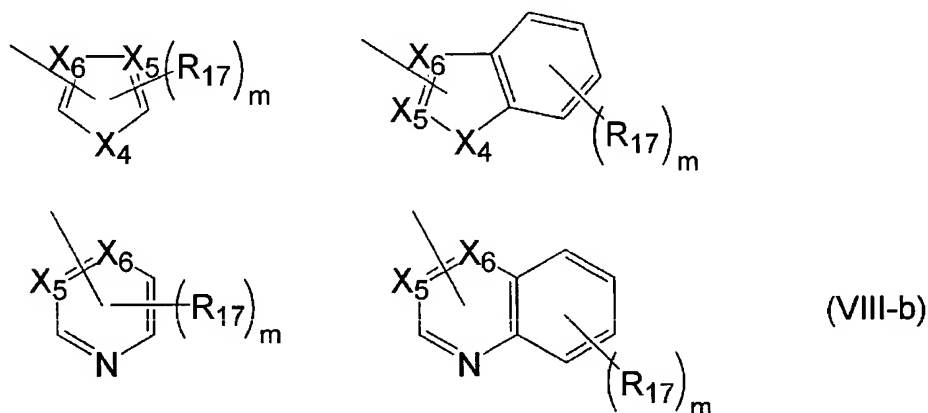
$R_{17}$  はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されることがあり、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR_{18}$ 、 $-COOR_{18}$ 、又は $-CONR_{18}$

$R_{18}$  を表し、また、 $R_{17}$  同士が環を形成していても良く、

$R_{18}$  及び $R_{19}$  はそれぞれ炭素原子数1から6のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$Q_7$  は下記式(VIII-b)のいずれかの基であって、

[0073] [化10]



[0074] 式(VIII-b)中において、 $X_4$  は $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(-Y_7-A-R_{14})-$ を表し、 $X_5$  及び $X_6$  は、N又はCHを表し、

$Q_8$  は任意の場所が置換していても良い、3～10員の炭化水素、又はそれぞれ1～3個の窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を含み得る環状化合物基を表す。

さらに、本発明は前記AGE生成阻害剤を含む、医療組成物、食品用添加剤組成物、及び化粧品用添加剤組成物、並びに前記AGE生成阻害剤を含む、化粧品及び加工食品を提供する。

なお、本発明のAGE生成阻害剤は、メイラード反応阻害剤又はタンパク修飾生成物抑制剤としても用いることができ、また、本発明の医薬組成物は、糖尿病合併症治



療薬、及び予防薬、さらにアルツハイマー症、透析アミロイドーシス治療薬、及び予防薬としても用いることができる。

なお、本発明のヒドロキサム酸誘導体分子中に不斉炭素が存在する場合、本発明の化合物又は塩は、その鏡像異性体S又はR、或いはその両者の任意比の混合物であってもよい。

[0075] また、本明細書で用いる用語「AGE生成阻害」とは、蛋白糖反応の進行を抑制し、AGE、及びALEの形成を阻害することを意味する。

次に本明細書で用いる官能基について説明する。

本明細書において、アルキル基とは直鎖、分岐鎖、環状の炭化水素からなる官能基の総称であり、特に断らない限り炭素数1〜6の基を意味し、例を挙げるとメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどがある。

[0076] またアルキレン基とは直鎖、分岐鎖、環状の炭化水素からなり、末端と接頭指示位置の2箇所の置換によって接続する官能基の総称であり、例を挙げるとメチレン、1-エチレン、2-エチレン、1-プロピレン、2-プロピレン、3-プロピレン、1-ブチレン、2-ブチレン、3-ブチレン、4-ブチレンなどがある。アリール基とは芳香族炭化水素基の総称であり、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセン、フェナントレンなどがある。ヘテロアリール基とは1個以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子などを有する芳香族環状化合物であり、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンなどがある。

また、アラルキル基とは前記アリール基とアルキレン基からなる官能基の総称であり、例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルがある。ハロアルキル基とはアルキル基に任意の数だけハロゲン原子が置換しているアルキル基の総称であり、例えば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピルなどがある。飽和

複素環基とは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子を1〜2個含む3〜7員の環状アルキル基の総称であり、例えば、オキシラン、チイラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンなどがある。

[0077] また、本明細書に記載された化合物は、主骨格或いは側鎖に由来する不斉中心が存在するが、それらは絶対配置で区別し、接頭語(R)-、(S)-、(RS)-、のいずれかで表される。

さらに本明細書で用いられ、かつP<sub>n</sub>で表される保護基は通常ペプチド化学等で用いられる通常の保護基であり、例えば、アミノ基の場合にはベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルカルボニル基、ベンジル基、ホルミル基、トリチル基などがあり、カルボキシル基の場合にはメチル基、エチル基、ベンジル基など、インドール環上窒素原子の場合にはホルミル基、トリチル基、ベンジル基、t-ブトキシカルボニル基などがあり、ヒドロキシルアミンにおける酸素原子の保護基の場合にはベンジル基、トリチル基、アセチル基等がある。

#### 発明の効果

[0078] 本発明の化合物を用いることにより、有効なAGE生成阻害剤、及びAGE生成に伴う疾患の治療、予防に用いる医薬組成物が得られる。さらに蛋白質やアミノ酸を含有する化粧品、食品においてもAGE生成による、タンパク質やアミノ酸の劣化が起こるため、本発明の化合物は化粧品や食品に用いても有用である。したがって、本発明により有効なAGE生成阻害活性を有する化粧品及び食品用AGE生成阻害性添加剤、並びにAGE生成による劣化が起こり難い化粧品、及び加工食品が得られる。

#### 図面の簡単な説明

[0079] [図1]図1は、式(VI)の化合物(直鎖状ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例1を示す反応説明図である。

[図2]図2は、式(VI)の化合物(直鎖状ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例2を示す反応説明図である。

[図3]図3は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例3を示す反応説明図である。

[図4]図4は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法

である製造例4を示す反応説明図である。

[図5]図5は、式(III)の化合物(ベンズイミダゾール型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例5を示す反応説明図である。

[図6]図6は、式(IV)の化合物(トリプトファン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例6を示す反応説明図である。

[図7]図7は、式(III)の化合物(ベンズイミダゾール型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例7を示す反応説明図である。

[図8]図8は、製式(III)の化合物(ベンズイミダゾール型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例8を示す反応説明図である。

[図9]図9は、式(IV)の化合物(トリプトファン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例9を示す反応説明図である。

[図10]図10は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例10を示す反応説明図である。

[図11]図11は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例11を示す反応説明図である。

[図12]図12は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例12を示す反応説明図である。

[図13]図13は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である製造例13を示す反応説明図である。

発明を実施するための最良の形態

[0080] 本発明の化合物のうち、特に好ましい具体例を挙げると下記のとおりである。

(S)-2-アミノ-5-[(ナフタレン-1-イルメチル)-アミノカルボニル]-ペンタノイックアシッド  
ヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(4-*t*-ブチルフェニルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロ  
キシアミド

(S)-2-アミノ-5-(4-フルオロベンジルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロ  
キシアミド

(S)-2-アミノ-5-(4-*t*-ブチルベンジルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロキ

シアミド

(S)-2-アミノ-5-(シクロヘキシルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(2,2-ジフェニルエチルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(ピリジン-2-イルメチルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(N-ベンジル-N-メチルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

[0081] (S)-2-アミノ-5-(ジエチルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(アダマンタン-1-イルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(ベンジルアミノカルボニル)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-アセチルアミノ-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-ベンゾイルアミノ-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(4-ニトロベンゾイルアミノ)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(4-ニトロフェニルアセチルアミノ)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(ナフタレン-1-イル-カルボニルアミノ)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(ナフタレン-2-イル-カルボニルアミノ)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(シクロヘキシルアセチルアミノ)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(4-クロロベンゾイルアミノ)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-ジフェニルアセチルアミノ-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

[0082] (S)-2-アミノ-5-(2-ビフェニル-4-イルアセチルアミノ)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニルアセチルアミノ)-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-ピバロイルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-ジプロピルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-ジペンチルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-シクロヘキシルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-5-[ビス-(4-メチルベンジル)-アミノ]-ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド

(S)-2-アミノ-3-(4-アセチルアミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[4-(4-メチルベンゾイル)アミノフェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(4-バレロイルアミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(4-ピバロイルアミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-アセチルアミノ]-フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド

[0083] (S)-2-アミノ-3-[4-(トルエン-4-イルスルホニルアミノ)-フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[4-(4-トリフルオロメチルウレイド)-フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(4-メトキシカルボニルアミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(4-ジメチルアミノカルバモイルフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(4-ジプロピルアミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[4-(4-メチルベンジル)アミノフェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-ベンジルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-プロピルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

- (S)-2-シクロヘキシルメチルアミノ-3-(4-ニトロ-フェニル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド
- (S)-2-イソプロピルアミノ-3-(4-ニトロ-フェニル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド
- (S)-2-シクロヘキシルアミノ-3-(4-ニトロ-フェニル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド
- [0084] (S)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ-3-(4-ニトロ-フェニル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(4-フェネチルオキシ-フェニル)-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(4-プロピルオキシ-フェニル)-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]-フェニル]-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(4-ブチルオキシ-フェニル)-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(4-ペンチルオキシ-フェニル)-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(ナフタレン-2-イルオキシ)-フェニル]-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジルオキシ)-フェニル]-プロピオンアミド
- [0085] (S)-2-アミノ-3-[1-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-3-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド
- (S)-2-アミノ-3-[1-(3-メチル-4-ニトロベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(2-メトキシベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

[0086] (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-ブチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド  
(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-オクチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-イソブチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(2-メチルブチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-ヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド

[0087] (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-ヘプチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-[2-(4-*t*-ブチル-フェニル)-2-メチル-プロピル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(ナフタレン-1-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(4-フルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(4-メトキシベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-3-(4-アミノ-フェニル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(S)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-N-ヒドロキシ-3-(4-ニトロ-フェニル)-プロピオンアミド

[0088] (S)-2-アミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ブチラミド



(S)-2-プロピルアミノ-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-  
ブチラミド

(S)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-  
N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-プロピルアミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ブ  
チラミド

(S)-2-オクチルアミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ブ  
チラミド

(S)-2-アミノ-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-(1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ブチラミ  
ド

(S)-2-アミノ-4-(1-オクチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ブチラミ  
ド

(S)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキ  
シ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロ  
キシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-(5,6-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロ  
キシ-ブチラミド

[0089] (S)-2-アミノ-4-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イ  
ル]-N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロ  
キシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロ  
キシ-ブチラミド

(S)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-  
N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メトキシ-ベンジル)-1H-ベンズイミダゾ

ール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ブチラミド

(S)-2-アミノ-3-(4-プロポキシ-フェニル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[4-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)-フェニル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[4-(2-フェニル-ベンジルオキシ)-フェニル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[4-(4-ニトロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[4-(2,4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

[0090] (S)-2-アミノ-3-[4-(4-シアノ-ベンジルオキシ)-フェニル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(RS)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(RS)-2-アミノ-3-[1-(4-*t*-ブチル-ベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(RS)-2-アミノ-3-[1-(4-シアノ-ベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(RS)-2-アミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(R)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(R)-2-アミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

[0091] (R)-2-アミノ-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシ-プロピオンアミド

(R)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ブチラミド

(R)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド

(R)-2-アミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド

(R)-2-アミノ-4-(1-4-メチルフェニル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド

[0092] (S)-2-アミノ-4-[1-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド

(R)-2-アミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(3-フルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(3-ニトロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド

[0093] (S)-2-アミノ-4-(1-ベンジル-5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロ

キシブチラミド

(S)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[1-(4-tert-ブチルベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(R)-2-アミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(R)-2-アミノ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(R)-2-アミノ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-4-(1-ペンチル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド

(S)-2-アミノ-3-(1-ヘキシル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド

(S)-2-アミノ-3-[1-(3-メチルブチル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド

[0094] 本発明では、前記化合物を、医薬として許容し得る塩の形態で用いることができる。該塩は、有機酸又は無機酸の付加塩類である。該無機酸付加塩には、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸第一水素塩、リン酸第二水素塩、酢酸塩などがある。なお、塩基化合物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムなどを用いて塩形成をすることもできる。

また、有機酸付加塩は、脂肪酸のモノカルボン酸、ジカルボン酸、ヒドロキシアルカン酸、ヒドロキシアルカン二酸、アミノ酸など、又は芳香族の酸、脂肪酸、芳香族のス

ルホン酸などの無毒な有機酸から誘導される塩、例えば、メタンスルホン酸塩、スルファミン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、ピルビン酸塩、シュウ酸塩、ステアリン酸塩、ケイ皮酸塩、アスパラギン酸塩、サリチル酸塩、グルコン酸塩などがある。

このような酸付加塩は、通常、分散性、吸収性などが良く、製剤上及び治療上有利な特性を有する。該酸付加塩類は、本発明の技術分野で周知であり、適当な酸、又は塩基化合物との接触により容易に調製することができる。

[0095] 次に本発明にかかる化合物の製造方法を包括的に例示する。なお、本発明の化合物の製造は、下記製造方法に限定されるものではない。

(製造例1)

製造例1は、式(VI)の化合物(直鎖状ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図1の反応説明図に基づき説明する。

工程1-1

市販のクロル基等で置換された脱離基置換型レジジン(例えばトリチルクロライドレジジン、メリフィールドレジジン等)をジメチルホルムアミド(以下DMFと記す。)、テトラヒドロフラン(以下THFと記す。)などの有機溶媒に懸濁し、N-ヒドロキシフタルイミド及びトリエチルアミンなどの塩基を加え、室温で3〜72時間振盪して反応を行った後にヒドラジン水和物のDMF溶液、或いはメチルアミンのメタノール溶液等に懸濁して室温で3〜72時間反応させることにより目的の化合物(1a)を得る。

[0096] 工程1-2

工程1-1で得られた化合物(1a)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(1b)で表される保護アミノ酸( $n$ は1〜3の整数、 $P_1, P_2$ は適当な保護基を表す)、ジイソプロピルカルボジイミド(以下DICと記す。)、又はジメチルアミノプロピルエチルカルボジイミド(以下WSClと記す。)、塩酸塩などの縮合剤、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下HOBtと記す。)などの助剤を加えて室温で2〜72時間振盪することにより目的の化合物(1c)を得る。

## 工程1-3

工程1-2で得られた化合物(1c)における保護基 $P_2$ を適切な条件で除去する。例えば $P_2$ がメチル基、ベンジル基の場合にはメタノール、THFといった有機溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウムなどの塩基性水溶液を加えて、室温で3〜72時間反応することにより $P_2$ を除去し、化合物(1d)を得る。

## 工程1-4

工程1-3で得られた化合物(1d)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(1e)で表されるアミン類、DIC、WSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間撹拌することにより目的の化合物(1f)を得る。

## [0097] 工程1-5

工程1-4で得られた化合物(1f)に対して保護基 $P_1$ の除去、及び担持固相からの切り出しを同時、あるいはそれぞれ独立に行うことにより目的の化合物(1g)を得る。例えば保護基が $t$ -ブトキシカルボニル基(以下、Bocと記す)の場合にはトリフルオロ酢酸などの強酸を作用させることにより脱保護及び切り出しを同時に行うことが出来る。

## (製造例2)

製造例2は、式(VI)の化合物(直鎖状ヒドロキサム酸誘導体)の他の製造方法である。該製造方法を図2の反応説明図に基づき説明する。

## 工程2-1

工程1-1で得られた化合物(1a)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(2a)で表される保護アミノ酸( $n$ は1〜4の整数、 $P_1, P_2$ は適当な保護基を表す)、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間撹拌することにより目的の化合物(2b)を得る。

## [0098] 工程2-2

工程2-1で得られた化合物(2b)における保護基 $P_2$ を適切な条件で除去する。例えば $P_2$ が9-フルオレニルメトキシカルボニル基(以下Fmocと記す)の場合にはDMF, THF, 塩化メチレンといった有機溶媒中、ピペラジン、モルホリン、ジエチルアミンなどの有機塩基を5〜25%加えて、室温で1〜24時間反応することにより $P_2$ を除去し、化合物(2c)を得る。

## 工程2-3

工程2-2で得られた化合物(2c)をアシル化、あるいはアルキル化をする。例えば、アシル化の場合には化合物(2c)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(2d)で表される酸(R'はアルキル、アリール等、Xはカルボキシル基を表す)、DIC、又はWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間撹拌することにより目的の化合物を得ることができ、またアルキル化の場合には(2d)で表されるアルデヒド(Rはアルキル基、アリール基等、Xはアルデヒド基を表す)、及び水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を作用させることにより目的の化合物(2e)を得る。

## 工程2-4

工程2-3で得られた化合物(2e)に対して保護基 $P_1$ の除去、及び担持固相からの切り出しを同時、あるいはそれぞれ独立に行うことにより目的の化合物(2f)を得る。例えば、保護基が $t$ -ブトキシカルボニル基の場合にはトリフルオロ酢酸などの強酸を作用させることにより脱保護及び切り出しを同時に行うことが出来る。

## [0099] (製造例3)

製造例3は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図3の反応説明図に基づき説明する。

## 工程3-1

工程1-1で得られた化合物(1a)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(3a)で表される保護アミノ酸、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間撹拌することにより目的の化合物(3b)を得る。

## 工程3-2

工程3-1で得られた化合物(3b)における保護基 $P_2$ を適切な条件で除去する。例えば $P_2$ がFmoc基の場合にはDMF、THF、塩化メチレンといった有機溶媒中、ピペラジン、モルホリン、ジエチルアミンなどの有機塩基を5〜25%加えて、室温で1〜24時間反応することにより $P_2$ を除去し、化合物(3c)を得る。

## [0100] 工程3-3

工程3-2で得られた化合物をアシル化、あるいはアルキル化する。例えば、アシル化の場合には化合物(3c)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(3d)で表される酸(R'はアルキル、アリール等、Xはカルボキシル基を表す)、DIC、又はWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間攪拌し、また(3d)が酸クロライド及び等価体(Xは $-\text{COCl}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、又は $-\text{NCO}$ を表す)の場合にはDMFなどの有機溶媒中、トリエチルアミン、又はジメチルアミノピリジンなどの塩基とともに反応させることにより目的の化合物(3e)を得ることが出来、またアルキル化の場合には(3d)で表されるアルデヒド(Rはアルキル基、アリール基等、Xはアルデヒド基を表す)、及び水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を作用させることにより目的の化合物(3e)を得る。

#### 工程3-4

工程3-3で得られた化合物に対して保護基P<sub>1</sub>の除去、及び担持固相からの切り出しを同時、あるいはそれぞれ独立に行うことにより目的の化合物(3f)を得る。例えば保護基がtert-ブトキシカルボニル基の場合にはトリフルオロ酢酸などの強酸を作用させることにより脱保護及び切り出しを同時に行うことが出来る。

#### [0101] (製造例4)

製造例4は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の他の製造方法である。該製造方法を図4の反応説明図に基づき説明する。

#### 工程4-1

工程1-1で得られた化合物(1a)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(4a)で表される保護アミノ酸、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間攪拌し、さらに塩基性条件下で洗浄することにより目的の化合物(4b)を得る。

#### [0102] 工程4-2

工程4-1で得られた化合物(4b)をアシル化、あるいはアルキル化する。例えば、化合物(4b)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(4c)で表される脱離基を有する試薬(Rはアルキル基、アラルキル基等、Xはハロゲン原子、トシルオキシ基等)、及び水素化ナトリウム、炭酸セシウムなどの塩基を加えて室温で2〜72



時間撹拌することにより目的の化合物(4d)を得る。

#### 工程4-3

工程4-2で得られた化合物(4d)に対して保護基 $P_1$ の除去、及び担持固相からの切り出しを同時、あるいはそれぞれ独立に行うことにより目的の化合物(4e)を得る。例えば保護基が $t$ -ブトキシカルボニル基の場合にはトリフルオロ酢酸などの強酸を作用させることにより脱保護及び切り出しを同時に行うことが出来る。

### [0103] (製造例5)

製造例5は、式(III)の化合物(ベンズイミダゾール型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図5の反応説明図に基づき説明する。

#### 工程5-1

工程1-3で得られた化合物(1d)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(5a)で表される1,2-フェニレンジアミン類( $R'$ はアルキル基、ハロゲン原子カルボキシ基などを表し $n$ は1-4の任意の位置に置換された基の数を表す)、DIC、又はWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2-72時間撹拌することにより目的の化合物(5b)を得る。

### [0104] 工程5-2

工程5-1で得られた化合物(5b)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(5c)で表されるアルデヒド、又はケトン( $R''$ はアルキル、アリール基を表し、また、ケトンの場合 $R'''$ は $R''$ と同一、又は異なる $R''$ と同様の意味の基を表す)及び水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の組み合わせ、あるいは(5c)で表される脱離基を有する試薬( $R''$ はアルキル基、アリール基、 $X$ はハロゲン原子、トシルオキシ基を表す)、及び水素化ナトリウム、炭酸セシウムなどの塩基の組み合わせによりアルキル化し、化合物(5d)を得る。

#### 工程5-3

工程5-2で得られた化合物(5d)を酢酸等の有機酸に懸濁し室温-100℃で1から72時間撹拌することにより目的の化合物(5e)を得る。

#### 工程5-4

工程5-3で得られた化合物(5e)における保護基 $P_1$ を除去することにより目的の化合

物を得る。例えば、 $P_1$ が $t$ -ブトキシカルボニル基の場合はトリフルオロ酢酸などの強酸を作用させることにより目的の化合物(5f)を得る。

[0105] (製造例6)

製造例6は、式(IV)の化合物(トリプトファン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図6の反応説明図に基づき説明する。

工程6-1

工程1-1で得られた化合物(1a)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(6a)で表される保護アミノ酸、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間攪拌し、さらに塩基性条件下で洗浄することにより目的の化合物(6b)を得る。

工程6-2

工程6-1で得られた化合物(6b)における保護基 $P_2$ を適切な条件で除去する。例えば $P_2$ がホルミル基の場合にはDMF、THF、塩化メチレンといった有機溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基を加えて、室温で1〜24時間反応することにより $P_2$ を除去し、化合物(6c)を得る。

[0106] 工程6-3

工程6-2で得られた化合物を、(6d)で表される脱離基を有する試薬(Rはアルキル基、アラルキル基、Xはハロゲン原子、トシルオキシ基を表す)、及び水素化ナトリウム、炭酸セシウムなどの塩基の組み合わせ、あるいは(6d)で表されるアルコール(Rはアルキル基、アラルキル基、アリール基等を表し、Xは水酸基を表す)、アゾジカルボン酸エステル、トリフェニルフォスフィンなどの組み合わせによってアルキル化し、化合物(6e)を得る。

工程6-4

工程6-3で得られた化合物(6e)に対して保護基 $P_1$ の除去、及び担持固相からの切り出しを同時、あるいはそれぞれ独立に行うことにより目的の化合物(6f)を得る。例えば保護基が $t$ -ブトキシカルボニル基の場合にはトリフルオロ酢酸などの強酸を作用させることにより脱保護及び切り出しを同時に行うことが出来る。

[0107] (製造例7)

製造例7は、式(III)の化合物(ベンズイミダゾール型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図7の反応説明図に基づき説明する。

#### 工程7-1

市販の(7a)で表される化合物( $P_1, P_2$ は適当な保護基を表し、 $n$ は1〜3の整数を表す)をクロロホルム、DMFのような有機溶媒に溶解し、WSCI塩酸塩、HOBtの混合溶液を、(5a)で表されるフェニレンジアミン誘導体(各置換基は前述のとおり)のDMF溶液中に滴下し、室温中で撹拌することにより目的の化合物(7b)を得る。

#### 工程7-2a

工程7-1で得られた化合物(7b)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(5c)で表されるアルデヒド、またはケトン(各置換基は前述のとおり)及び水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の組み合わせ、あるいは(5c)で表される脱離基を有する試薬(各置換基は前述のとおり)、及び水素化ナトリウム、炭酸セシウムなどの塩基の組み合わせによりアルキル化し、化合物(7c)を得る。

#### [0108] 工程7-3a

工程7-2aで得られた化合物(7c)を酢酸等の有機酸に溶解し、室温〜100℃で1〜72時間撹拌することにより目的の化合物(7d)を得る。

#### 工程7-2b

工程7-1で得られた化合物を酢酸等の有機酸に溶解し、室温〜100℃で1〜72時間撹拌することにより目的の化合物(7c')を得る。

#### 工程7-3b

工程7-2bで得られた化合物(7c')をDMF, THFなどに溶解し(7e)で表される脱離基を有する試薬( $R$ はアルキル基、アラルキル基などを表し、 $X$ はハロゲン原子、トシルオキシ基等を表す)及び、水素化ナトリウムなどの塩基を加え、0℃〜100℃で1〜96時間撹拌することにより目的の化合物(7d)を得る。

または、工程7-2bで得られた化合物(7c')をDMF, THFなどに溶解し(7e)で表される脱離基を有する試薬( $R$ はアリール基、ヘテロアリール基などを表し、 $X$ はボロン酸等を表す)、及びピリジン、酢酸銅などの触媒を加え、0℃〜100℃で1〜168時間撹拌する

ことにより目的の化合物(7d)を得る。

#### 工程7-4

工程7-3a又は7-3bで得られた化合物(7d)における保護基 $P_2$ を除去することにより目的の化合物(7f)を得る。例えば $P_2$ がアルキル基、アラルキル基の場合はアルコール中水酸化ナトリウム水溶液などで除去が出来、 $P_2$ がベンジル基の場合にはパラジウム触媒・水素雰囲気下で除去することが出来る。

#### [0109] 工程7-5

工程7-4で得られた化合物(7f)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(7g)で表される保護ヒドロキシルアミン( $P_3$ はベンジル基、トリチル基等の適当な保護基を表す)、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間攪拌することにより目的の化合物(7h)を得る。

#### 工程7-6

工程7-5で得られた化合物(7h)における保護基 $P_1$ 及び $P_3$ を同時、またはそれぞれ独立に除去することにより目的の化合物(7i)を得る。例えば $P_1$ がBoc、 $P_3$ がトリチル基の場合には塩酸などの強酸を作用させることにより同時に除去が可能であり、 $P_1$ がBoc、 $P_3$ がベンジル基の場合には水素化雰囲気中、パラジウム触媒で $P_3$ を除去した後に強酸により $P_1$ を除去することが出来る。

#### [0110] (製造例8)

製造例8は、式(III)の化合物(ベンズイミダゾール型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図8の反応説明図に基づき説明する。

#### 工程8-1

工程7-3aまたは3bで得られた化合物(7d)における $P_1$ を除去し、(8a)で表されるアルデヒド、又はケトン( $R''$ はアルキル、アリール基を表し、また、ケトンの場合 $R''$ は $R''$ と同一、又は異なる $R''$ と同様の意味の基を表す)及び水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いて $R''$ を導入し、さらに保護基 $P_1$ を導入することにより目的の化合物(8b)を得る。

#### 工程8-2

工程8-1で得られた化合物(8b)における保護基 $P_3$ を除去することにより目的の化合

物(8c)を得る。例えば $P_3$ がアルキル基、アラルキル基の場合はアルコール中水酸化ナトリウム水溶液などで除去が出来、 $P_3$ がベンジル基の場合にはパラジウム触媒・水素雰囲気下で除去することが出来る。

[0111] 工程8-3

工程8-2で得られた化合物(8c)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(7g)で表される保護ヒドロキシルアミン( $P_3$ は前述のとおり)、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間攪拌し、さらに塩基性条件下で洗浄することにより目的の化合物(8d)を得る。

工程8-4

工程8-3で得られた化合物(8d)における保護基 $P_1$ 及び $P_3$ を同時、またはそれぞれ独立に除去することにより目的の化合物を得る。例えば $P_1$ がBoc、 $P_3$ がトリチル基の場合には塩酸などの強酸を作用させることにより同時に除去が可能であり、 $P_1$ がBoc、 $P_3$ がベンジル基の場合には水素化雰囲気中、パラジウム触媒で $P_3$ を除去した後に強酸により $P_1$ を除去することが出来る。

[0112] (製造例9)

製造例9は、式(IV)の化合物(トリプトファン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図9の反応説明図に基づき説明する。

工程9-1

市販の(9a)で表される化合物をDMF、THFなどの有機溶媒に溶解し、(9b)で表される脱離基を有する試薬(Rはアルキル基、アラルキル基などを表し、Xはハロゲン原子、トシルオキシ基等を表す)、及び水素化ナトリウム、炭酸セシウムなどの塩基とともに $-10^{\circ}\text{C}$ 〜 $100^{\circ}\text{C}$ において0.5〜72時間反応することにより目的の化合物(9c)を得る。

工程9-2

工程9-1で得られた化合物(9c)における保護基 $P_2$ を除去することにより目的の化合物(9d)を得る。例えば $P_2$ がアルキル基、アラルキル基の場合はアルコール中水酸化ナトリウム水溶液などで除去が出来、 $P_2$ がベンジル基の場合にはパラジウム触媒・水素雰囲気下で除去することが出来る。

[0113] 工程9-3

工程9-2で得られた化合物(9d)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(7g)で表される保護ヒドロキシルアミン( $P_3$ は前述のとおり)、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間攪拌し、さらに塩基性条件下で洗浄することにより目的の化合物(9e)を得る。

#### 工程9-4

工程9-3で得られた化合物(9e)における保護基 $P_1$ 及び $P_3$ を同時、またはそれぞれ独立に除去することにより目的の化合物(9f)を得る。例えば $P_1$ がBoc、 $P_3$ がトリチル基の場合には塩酸などの強酸を作用させることにより同時に除去が可能であり、 $P_1$ がBoc、 $P_3$ がベンジル基の場合には水素化雰囲気中、パラジウム触媒で $P_3$ を除去した後に強酸により $P_1$ を除去することが出来る。

#### [0114] (製造例10)

製造例10は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図10の反応説明図に基づき説明する。

#### 工程10-1

市販の(10a)で表される化合物をDMF、THFなどの有機溶媒に溶解し、(4c)で表される脱離基を有する試薬(各置換基は前述のとおり)、及び水素化ナトリウム、炭酸セシウムなどの塩基とともに $-10^{\circ}\text{C}$ 〜 $100^{\circ}\text{C}$ において0.5〜72時間反応することにより目的の化合物(10b)を得る。

#### 工程10-2

工程10-1で得られた化合物(10b)における保護基 $P_2$ を除去することにより目的の化合物(10c)を得る。例えば $P_2$ がアルキル基、アラルキル基の場合はアルコール中水酸化ナトリウム水溶液などで除去が出来、 $P_2$ がベンジル基の場合にはパラジウム触媒・水素雰囲気下で除去することが出来る。

#### [0115] 工程10-3

工程10-2で得られた化合物(10c)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(7g)で表される保護ヒドロキシルアミン、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間攪拌し、さらに塩基性条件下で洗浄することにより目的の化合物(10d)を得る。

## 工程10-4

工程10-3で得られた化合物(10d)における保護基 $P_1$ 及び $P_3$ を同時、またはそれぞれ独立に除去することにより目的の化合物(10e)を得る。例えば $P_1$ がBoc、 $P_3$ がトリチル基の場合には塩酸などの強酸を作用させることにより同時に除去が可能であり、 $P_1$ がBoc、 $P_3$ がベンジル基の場合には水素化雰囲気中、パラジウム触媒で $P_3$ を除去した後、強酸により $P_1$ を除去することが出来る。

## [0116] (製造例11)

製造例11は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図11の反応説明図に基づき説明する。

## 工程11-1

市販の化合物(11a) ( $P_1, P_2$ は適当な保護基を表し、Yはニトロ基、シアノ基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基等を表す)を有機溶媒に溶解し、保護基 $P_1$ を除去することにより目的の化合物(11b)を得る。例えば $P_1$ がBocの場合には強酸を作用させることにより、また、 $P_1$ がFmocの場合にはピペリジンなどの有機塩基を作用させることにより得る。

## 工程11-2

工程11-1で得られた化合物(11b)をアルコール、アセトニトリルなどの有機溶媒に溶解し、(11c)で表されるアルデヒド、またはケトン( $R'$ はアルキル、アリール基を表し、また、ケトンの場合 $R''$ は $R'$ と同一、又は異なる $R'$ と同様の意味の基を表す)及び水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いてRを導入し、さらに保護基 $P_1$ を導入することにより目的の化合物(11d)を得る。

## [0117] 工程11-3

工程11-2で得られた化合物(11d)における保護基 $P_2$ を除去することにより目的の化合物(11e)を得る。例えば $P_2$ がアルキル基、アラルキル基の場合はアルコール中水酸化ナトリウム水溶液などで除去出来る。

## 工程11-4

工程11-3で得られた化合物(11e)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(7g)で表される保護ヒドロキシルアミン、DICやWSCl塩酸塩などの縮合

剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間撹拌することにより目的の化合物(11f)を得る。

#### 工程11-5

工程11-4で得られた化合物(11e)における保護基 $P_1$ 及び $P_3$ を同時、またはそれぞれ独立に除去することにより目的の化合物(11f)を得る。例えば $P_1$ がBoc、 $P_2$ がトリチル基の場合には塩酸などの強酸を作用させることにより同時に除去が可能であり、 $P_1$ がBoc、 $P_3$ がベンジル基の場合には水素化雰囲気中、パラジウム触媒で $P_3$ を除去した後に強酸により $P_1$ を除去することが出来る。

### [0118] (製造例12)

製造例12は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図12の反応説明図に基づき説明する。

#### 工程12-1

工程1-1で得られた化合物をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(12a)で表される保護アミノ酸、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間撹拌し、さらに塩基性条件下で洗浄することにより目的の化合物(12b)を得る。

#### 工程12-2

工程12-1で得られた化合物(12b)における $P_1$ を除去することにより目的の化合物(12c)を得る。例えば $P_1$ がFmocの場合にはDMF、THF、塩化メチレンといった有機溶媒中、ピペラジン、モルホリン、ジエチルアミンなどの有機塩基を5〜25%加えて、室温で1〜24時間で除去することが出来る。

### [0119] 工程12-3

工程12-2で得られた化合物(12c)をTHF、メタノールなどの有機溶媒中、(12d)で表されるアルデヒド、またはケトン( $R'$ はアルキル、アリール基を表し、また、ケトンの場合 $R''$ は $R'$ と同一、又は異なる $R'$ と同様の意味の基を表す)、及び水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いて $R$ を導入することにより目的の化合物(12e)を得る。

#### 工程12-4



工程12-3で得られた化合物(12e)を担持固相から切り離すことにより目的の化合物(12f)を得る。例えば、固相がトリチルタイプであれば10〜30%トリフルオロ酢酸で、また、フェニルメチレンタイプの場合にはトリフルオロ酢酸/トリメチルシリルトリフレート/チオアニソールなどを作用させることにより目的の化合物を得る。

[0120] (製造例13)

製造例13は、式(V)の化合物(フェニルアラニン型ヒドロキサム酸誘導体)の製造方法である。該製造方法を図13の反応説明図に基づき説明する。

工程13-1

(13a)で表される市販のヒドロキシ型レジン(例えばWangレジン、オキシムレジン等)をDMFなどの有機溶媒に懸濁し、(4a)で表される市販の保護アミノ酸誘導体(P1は適当な保護基を表す)、DICやWSCl塩酸塩などの縮合剤、及びHOBtなどの助剤を加えて室温で2〜72時間攪拌することにより目的の化合物(13b)を得る。

工程13-2

工程13-1で得られた化合物(13b)をアシル化、あるいはアルキル化をする。例えば、化合物(13b)をDMF、クロロホルム、塩化メチレンなどの有機溶媒に懸濁し、(4c)で表される脱離基を有する試薬(各置換基は前述のとおり)、及び水素化ナトリウム、炭酸セシウムなどの塩基を加えて室温で2〜72時間攪拌することにより目的の化合物(13d)を得る。

[0121] 工程13-3

工程13-2で得られた化合物(13d)を1〜30%のヒドロキシルアミンのメタノール、THF等の有機溶媒溶液と反応させることにより目的の化合物(13e)を得る。

工程13-4

工程13-3で得られた化合物(13e)における保護基P1を除去することにより目的の化合物を得る。例えば、P<sub>1</sub>が $\alpha$ -ブトキシカルボニル基の場合はトリフルオロ酢酸などの強酸を作用させることにより目的の化合物(13f)を得ることができる。

[0122] 次に本発明の化合物を含む組成物について説明する。本発明の新規化合物は、特にAGE、及びALEに起因すると考えられる各種疾患の発症予防及び症状進行を抑制することができる。したがって、該化合物を有効成分として含有するAGE生成阻

害剤、AGE生成に伴う疾患の治療、及び予防に用いる医薬組成物、さらに化粧品及び食品用AGE生成阻害性添加剤、並びにAGE生成による劣化が起こり難い化粧品、及び加工食品を提供することができる。

本発明の化合物、及びその塩を有効成分として医薬組成物に用いる場合、該医薬組成物は、AGE生成に伴う疾患、例えば、冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化症、関節硬化症、白内障、網膜症、凝固障害症、糖尿病性骨減少症等の糖尿病性合併症、アテローム性動脈硬化症、糸球体腎炎、白内障、骨関節症、関節周囲硬直症、関節硬化症、老人性骨粗しょう症、アルツハイマー病などの老化によって引き起こされると考えられている疾患、透析合併症である透析アミロイド、腹膜透析患者における腹膜硬化症、また、メイラード反応後期反応により活性酸素種が産生されることから、動脈硬化症、冠動脈性疾患、脳血管障害、肝不全、腎不全、白内障、網膜症、自己免疫疾患などの活性酸素を主要原因の一つとして考えられている疾患の予防、及び治療剤として有用である。

[0123] なお、前記糖尿病合併症には、冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症、糖尿病性動脈硬化症、糖尿病性関節硬化症、白内障、糖尿病性網膜症、糖尿病性凝固障害症、及び糖尿病性骨減少症などがある。

次に、本発明の組成物を、医薬組成物に基づき説明する。本発明の医薬組成物は、経口投与又は非経口投与することができる。経口投与する場合、硬カプセル剤、軟カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠、有効成分持続的開放剤、エリキシル剤、乳剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤などの形態で調剤することができる。非経口投与には、点滴、静脈注射、皮下注射、筋肉注射などの注射による投与、軟膏及び経皮剤による経皮的投与、油脂製坐剤、水溶性坐剤、座剤による直腸投与、外用剤、点眼剤などの形態がある。また、該調剤は、製薬分野における通常の担体を用い、常法により容易に行うことができる。

本発明の医薬組成物を経口投与形態に調剤する場合、汎用されている担体などの製剤用成分、例えば、充填剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、緩衝剤、等張化剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、コーティング剤、界面活性剤、吸収促進剤、保湿剤、湿潤剤、吸着剤、滑沢剤及び賦形剤などを用いることができる。また、必要に

応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などの添加剤を用いてもよい。

- [0124] 具体的な例を挙げると、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン酸、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩等の滑沢剤などである。また、上記の各剤形について公知のドラッグデリバリーシステムの技術を採用し徐放化、局所適用化(トローチ、バツカル剤、舌下錠等)、薬物放出制御、腸溶性化、胃溶性化などを施すことができる。

本発明の化合物を含む医薬組成物における、該化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、通常、全組成物中0.1〜100重量%、好ましくは0.3〜30重量%程度である。また、該化合物の投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、疾患の相違、症状の度合い、治療効果、又は投与方法等によって適宜決定されるが、経口投与の場合、成人1日当たり0.1〜5000mg、好ましくは1〜1000mg、非経口投与の場合、成人1日当たり0.1〜1000mg、好ましくは0.3〜300mgの範囲内で、1日一回または数回に分けて投与する。もちろん、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて必要な場合もある。

- [0125] また、本発明の化合物を点眼剤として使用する場合、0.05W/V%〜5W/V%の範囲で配合して常法により調製する。その投与回数は患者の症状の度合い等により適宜決定することができる。

また、本発明の化合物を用いて添加剤組成物を調製する場合、該組成物の用途に応じた成分を該化合物と混合する。該添加剤組成物の該化合物含有量は、通常1〜

100重量部である。

また、本発明の化合物を外用剤、又は化粧品に使用する場合、該組成物全体に対して、該化合物の含量を0.05～10重量部となるように配合し、汎用されている基剤を用いて常法により調製することができる。さらに、本発明の化合物は常法により食品用に調製することもでき、食品に添加して使用することもできる。

本発明を、実施例、参考例などでさらに詳細に説明するが、これらは本発明の保護範囲の限定を意図するものではない。

### 実施例

#### [0126] (実施例1) ヒドロキシルアミノO-担持2-クロロトリチルレジンの合成

市販のポリスチレン担持2-クロロトリチルレジン(100-200mesh, 1.25mmol/g) 1.00gをフィルター付き反応容器にとり、ここにN-ヒドロキシフタルイミド 1.02g及びトリエチルアミン8.88mlをジメチルホルムアミド20mlに溶解した反応液を加えた。室温で27時間振盪した後、溶液を除いてレジンをDMF、蒸留水、メタノール、エーテルで順次洗浄し乾燥した。次いで、ここに40%メチルアミン・メタノール溶液を加えて室温で24時間振盪した。反応終了後、溶液を除きDMF、10%アンモニア水、蒸留水、THF、メタノール、エーテルで順次洗浄し乾燥することにより標記のレジンを得た。

#### [0127] (実施例2) N-Boc-グルタミン酸ヒドロキサメートO-担持2-クロロトリチルレジンの合成

実施例1にて合成したレジン1.006g(1.25mmol相当)を反応容器に入れ、DIC 0.962ml(6.25mmol)、HOBT 0.844g(6.25mmol)、及び市販のN<sup>α</sup>-Boc-δ-ベンジル-L-グルタミン酸 2.108g(6.25mmol)を加えて室温で3日間振盪した。反応終了後、溶媒を除き、レジンをクロロホルム/メタノール、DMF、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルの順で洗浄した。ここで得られたレジンの内150mg(0.13mmol相当)にメタノール1ml、THF1ml、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液1mlを加えて室温で20時間振盪した。反応終了後、レジンを酢酸/THF、酢酸/メタノール、酢酸/DMF、DMF、メタノール、クロロホルム、エーテルの順で洗浄し、標記のレジンを得た。

#### [0128] (実施例3) (S)-2-アミノ-4-[(ナフタレン-1-イルメチル)アミノカルボニル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.1]の合成

実施例2で得られたレジンにDIC 124mg(0.65mmol)、HOBt 87.5mg(0.65mmol)を溶解したDMF 2mlを加え懸濁した後に1-ナフチルメチルアミン102mg(0.65mmol)を加え、室温で19時間振盪した。反応終了後レジンをDMF、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルの順で洗浄した。このレジンに30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液2mlを加え、室温で2時間振盪した。濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩24.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 302[M+H]^+$

- [0129] (実施例4) (S)-2-アミノ-4-(4-*t*-ブチルフェニルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.2]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりに4-*t*-ブチルアニリン97.0mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩32.0mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 294[M+H]^+$

- [0130] (実施例5) (S)-2-アミノ-4-(4-フルオロベンジルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.3]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりに4-フルオロベンジルアミン81.3mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩9.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 270[M+H]^+$

- (実施例6) (S)-2-アミノ-4-(4-*t*-ブチルベンジルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.4]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりに4-*t*-ブチルベンジルアミン106.1mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩16.0mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 308[M+H]^+$

- [0131] (実施例7) (S)-2-アミノ-4-(シクロヘキシルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.5]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりにシクロヘキシルアミン64.5mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩12.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 244[M+H]^+$

(実施例8) (S)-2-アミノ-4-(2,2-ジフェニルエチルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.6]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりに2,2-ジフェニルエチルアミン119.1mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩27.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 342[M+H]^+$

[0132] (実施例9) (S)-2-アミノ-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.7]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりに2-ピコリルアミン70.3mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩18.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 253[M+H]^+$

(実施例10) (S)-2-アミノ-4-(N-ベンジル-N-メチルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.8]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりにN-ベンジル-N-メチルアミン78.8mg (0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩27.1mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 266[M+H]^+$

[0133] (実施例11) (S)-2-アミノ-4-(ジエチルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.9]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりにジエチルアミン47.5mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩31.0mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 218[M+H]^+$

(実施例12) (S)-2-アミノ-4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.10]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりにピペリジン55.3mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩22mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 230[M+H]^+$

[0134] (実施例13) (S)-2-アミノ-4-(アダマンタン-1-イルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.11]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりに1-アミノアダマンタン98.3mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩9.5mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 296[M+H]^+$

(実施例14) (S)-2-アミノ-4-(ベンジルアミノカルボニル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.12]の合成

1-ナフチルメチルアミンの代わりにベンジルアミン69.6mg(0.65mmol)を用いて実施例3と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩13.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 252[M+H]^+$

[0135] (実施例15)  $N^{\alpha}$ -Boc-オルニチンヒドロキサメートO-担持2-クロロトリチルレジンの合成

実施例1で得られたヒドロキサメート担持レジン1.98g(2.50mmol相当)を反応容器に入れ、WSCl 塩酸塩 1.197g(6.25mmol)、HOBt 0.676g(5.00mmol)、及び市販の $N^{\alpha}$ -Boc- $N^{\delta}$ -Fmoc-オルニチン 2.270g(0.625mmol)を加えて室温中で24時間振盪した。反応終了後、溶媒を除き、レジンをDMF 1mol/l塩酸水溶液、蒸留水、THF、メタノール、クロロホルム、エーテルの順で洗浄し、標記のレジンを得た。

(実施例16) (S)-2-アミノ-5-アセチルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.13]の合成

実施例17で得られたレジン116mg(0.10mmol相当)を反応容器に分け取り20%ピペリジンDMF溶液2mlを加えて3時間振盪した。反応終了後、溶媒を除き、レジンをDMF

、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルの順で洗浄した。これにWSCl塩酸塩 57.5mg(0.3mmol)、HOBt 27.0mg(0.2mmol)を溶解したDMF 2mlに酢酸 12.1mg(0.2mmol)を加えて室温で7時間振盪した。反応終了後、溶液を除きレジンをDMF、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルの順で洗浄した。このレジンに30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液2mlを加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩 24.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 190[M+H]^+$

[0136] (実施例17) (S)-2-アミノ-5-ベンゾイルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.14]の合成

酢酸の代わりに安息香酸24.4mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩15.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 252[M+H]^+$

(実施例18) (S)-2-アミノ-5-(4-ニトロベンゾイルアミノ)ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.15]の合成

酢酸の代わりに4-ニトロ安息香酸33.4mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩16.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 297[M+H]^+$

[0137] (実施例19) (S)-2-アミノ-5-(4-ニトロフェニルアセチルアミノ)ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.16]の合成

酢酸の代わりに4-ニトロフェニル酢酸36.2mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩8.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 311[M+H]^+$

(実施例20) (S)-2-アミノ-5-(ナフタレン-1-イルカルボニルアミノ)ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.17]の合成

酢酸の代わりに1-ナフタレン酢酸34.4mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩14.8mgを白色固体として得た。



MS(Fab,Pos.):  $m/z = 302[M+H]^+$

- [0138] (実施例21) (S)-2-アミノ-5-(ナフタレン-2-イル-カルボニルアミノ)ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.18]の合成

酢酸の代わりに2-ナフタレン酢酸34.4mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩14.5mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 302[M+H]^+$

- (実施例22) (S)-2-アミノ-5-(シクロヘキシルアセチルアミノ)ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.19]の合成

酢酸の代わりにシクロヘキシル酢酸28.4mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩16.1mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 272[M+H]^+$

- [0139] (実施例23) (S)-2-アミノ-5-(4-クロロベンゾイルアミノ)ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.20]の合成

酢酸の代わりに4-クロロ安息香酸31.2mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩15.6mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 286,288[M+H]^+$

- (実施例24) (S)-2-アミノ-5-ジフェニルアセチルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.21]の合成

酢酸の代わりにジフェニル酢酸42.4mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩13.5mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 342[M+H]^+$

- [0140] (実施例25) (S)-2-アミノ-5-(2-ビフェニル-4-イルアセチルアミノ)ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.22]の合成

酢酸の代わりに4-フェニル安息香酸39.6mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩16.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 342[M+H]^+$

- (実施例26) (S)-2-アミノ-5-(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニルアセチルアミノ)ペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.23]の合成

酢酸の代わりに3,5-ジ-*t*-ブチル安息香酸46.9mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩9.0mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 364[M+H]^+$

(実施例27) (S)-2-アミノ-5-ピバロイルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.24]の合成

酢酸の代わりにピバル酸20.4mg(0.20mmol)を用いて実施例16と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩17.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 232[M+H]^+$

[0141] (実施例28) (S)-2-アミノ-5-ジプロピルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.25]の合成

実施例15で得られたレジン150mg(0.13mmol相当)を反応容器に分け取り20%ピペリジンDMF溶液2mlを加えて3時間振盪した。反応終了後、溶媒を除き、レジンをDMF、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルの順で洗浄した。これをTHF 1mlに懸濁しプロピオンアルデヒド37.8mg(0.65mmol)を加え、シアノ水素化ホウ素ナトリウム40.8mg(0.65mmol)及び酢酸0.05mlを溶解したメタノール1mlを加えて室温で22時間振盪した。反応終了後、溶液を除きレジンをDMF、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルの順で洗浄した。このレジンに30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液2mlを加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩7.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 232[M+H]^+$

[0142] (実施例29) (S)-2-アミノ-5-ジペンチルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミド[化合物No.26]の合成

プロピオンアルデヒドの代わりとして吉草酸アルデヒド56.0mg(0.65mmol)を用いて実施例28と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩4.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 288[M+H]^+$

(実施例30) (S)-2-アミノ-5-シクロヘキシルアミノペンタノイックアシッドヒドロキシアミ

## ド[化合物No.27]の合成

プロピオンアルデヒドの代わりとしてシクロヘキサノン63.8mg(0.65mmol)を用いて実施例28と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩8.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 230[M+H]^+$

(実施例31) (S)-2-アミノ-5-[ビス-(4-メチル-ベンジル)アミノ]ペンタノイックアシッド  
ヒドロキシアミド[化合物No.28]の合成

プロピオンアルデヒドの代わりとしてとして p-トルイルアルデヒド78.1mg(0.65mmol)を用いて実施例28と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩3.6mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 356[M+H]^+$

[0143] (実施例32)  $N^{\alpha}$ -Boc-4-アミノフェニルアラニンヒドロキサメートO-担持2-クロロトリチルレジン

の合成  
実施例1で得られたレジン1.31g(1.63mmol相当)を反応容器に入れ、WSCl塩酸塩1.25g(6.53mmol)、HOBt 0.869g(6.43mmol)、及び市販の $N^{\alpha}$ -Boc-(4-N-Fmocアミノ)フェニルアラニン2.27g(6.52mmol)を加えて室温で72時間振盪した。反応終了後、反応液を除き、レジンをDMF、0.2mol/l塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、蒸留水、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルで洗浄した。このレジンを乾燥後、20%ピペリジンDMF溶液を加えて室温で3時間振盪した。反応終了後、反応液を除き、レジンをDMF、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルで洗浄することにより標記の化合物を得た。

[0144] (実施例33) (S)-2-アミノ-3-(4-アセチルアミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.29]の合成

実施例32で得られたレジン130mg(0.12mmol相当)にピリジン1ml、クロロホルム1mlジメチルアミノピリジン73.3mg(0.60mmol)の混合溶液、及び無水酢酸61.3mg(0.60mmol)を加え、室温で2日間振盪した。反応終了後、溶媒を除き、レジンをDMF、メタノール、THF、クロロホルム、クロロホルム/メタノール混合液、エーテルの順で洗浄した。このレジんに30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液を加えて室温で2時間振盪した。反

応終了後、濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩11.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 238[M+H]^+$

- [0145] (実施例34) (S)-2-アミノ-3-[4-(4-メチルベンゾイル)アミノフェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.30]の合成

無水酢酸の代わりとしてp-トルイル酸クロライド92.8mg(0.60mmol)を用いて実施例33と同様の操作により標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩3.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 314[M+H]^+$

- (実施例35) (S)-2-アミノ-3-(4-バレロイルアミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.31]の合成

無水酢酸の代わりとして吉草酸クロライド72.3mg(0.60mmol)を用いて実施例33と同様の操作により標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩18.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 280[M+H]^+$

- (実施例36) (S)-2-アミノ-3-(4-ピバロイルアミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.32]の合成

無水酢酸の代わりとしてピバリン酸クロライド72.3mg(0.60mmol)を用いて実施例33と同様の操作により標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩17.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 280[M+H]^+$

- [0146] (実施例37) (S)-2-アミノ-3-[4-[2-(4-フルオロフェニル)アセチルアミノ]-フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.33]の合成

無水酢酸の代わりとして4-フルオロ安息香酸クロライド95.1mg(0.60mmol)を用いて実施例33と同様の操作により標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩18.6mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 332[M+H]^+$

- (実施例38) (S)-2-アミノ-3-[4-(トルエン-4-イルスルホニルアミノ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.34]の合成

無水酢酸の代わりとして4-トルエンスルホン酸クロライド114.4mg (0.60mmol)を用い

て実施例33と同様の操作により標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩26.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) :  $m/z = 350[M+H]^+$

(実施例39) (S)-2-アミノ-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニルウレイド)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.35]の合成

無水酢酸の代わりとして4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート12

1.6mg(0.60mmol)を用いて実施例33と同様の操作により標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩20.5mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) :  $m/z = 383[M+H]^+$

[0147] (実施例40) (S)-2-アミノ-3-(4-メトキシカルボニルアミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.36]の合成

無水酢酸の代わりとしてクロロギ酸メチル56.7mg(0.60mmol)を用いて実施例33と同様の操作により標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩16.0mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) :  $m/z = 254[M+H]^+$

(実施例41) (S)-2-アミノ-3-(4-ジメチルアミノカルバモイルフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.37]の合成

無水酢酸の代わりとしてジメチルカルバモイルクロライド64.5mg(0.60mmol)を用いて実施例33と同様の操作により標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩7.0mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) :  $m/z = 267[M+H]^+$

[0148] (実施例42) (S)-2-アミノ-3-(4-ジプロピルアミノ-1-フェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.38]の合成

実施例32で得られたレジン140mg(0.13mmol相当)をTHF 1mlに懸濁しプロピオンアルデヒド37.8mg(0.65mmol)を加え、シアノ水素化ホウ素ナトリウム40.8mg(0.65mmol)及び酢酸0.05mlを溶解したメタノール1mlを加えて室温で2日間振盪した。反応終了後、溶液を除きレジンをDMF、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルの順で洗浄した。このレジンに30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液2mlを加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を

留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩11.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 280[M+H]^+$

(実施例43) (S)-2-アミノ-3-[4-(4-メチルベンジル)アミノフェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.39]の合成

プロピオンアルデヒドの代わりとしてp-トルイルアルデヒド78.1mg (0.65mmol)を用いて実施例42と同様の操作を行い標記の化合物トリフルオロ酢酸塩2.1mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 300[M+H]^+$

[0149] (実施例44) (S)-2-アミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.40]の合成

実施例1で得られたレジン105mg(0.13mmol)相当に市販のBoc-4-ニトロフェニルアラニン201.7mg(0.65mmol)、HOBt87.8mg(0.65mmol)、及びWSCl塩酸塩124.6mg(0.65mmol)をDMF 1.5mlに溶解した反応液を加え、室温で21時間振盪した。反応終了後、反応液を除き、レジンをDMF、蒸留水、メタノール、エーテルで洗浄した。これを乾燥した後に10%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液を加え、室温で2時間振盪した。反応終了後、濾過して得られた濾液をレジンを洗浄したクロロホルムを併せて溶媒を留去し、逆相系固相抽出カラムによって生成することにより、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩11.7mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 226[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$

3.11(1H, dd,  $J=13.4, 6.8\text{Hz}$ ), 3.15(1H, dd,  $J=13.4, 6.4\text{Hz}$ ), 3.83(1H, m), 7.50(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.22(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.36(2H, brs), 9.32(1H, s), 10.99(1H, s).

[0150] (実施例45) 4-ニトロフェニルアラニンヒドロキサメートO-担持2-クロロトリチルレジンの合成

実施例1で得られたレジン1.08g(1.3mmol相当)を反応容器に入れ、DIC 0.397ml (2.3 mmol)、HOBt 0.262g(1.94mmol)、及び市販の $N^\alpha$ -Fmoc-4-ニトロフェニルアラニン1.02g(2.3mmol)を加えて18時間、室温中に置いてシェーカーで振盪した。反応終

了後、溶媒を除き、DMF、THF、メタノール、クロロホルムで洗浄した。このレジンに25%ピペリジン/DMF 10mlを加えて、1時間振盪した。反応終了後、溶媒を除き、レジンをDMF、メタノール、THF、メタノール、クロロホルム、メタノール、クロロホルム、エーテルの順で洗浄することにより標記のレジンを得た。

[0151] (実施例46) (S)-2-ベンジルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.41]の合成

実施例45で得られたレジン150mg(0.15mmol相当)をクロロホルム2mlに懸濁し、ベンズアルデヒド79.6mg(0.75mmol)、モレキュラーシーブス適量を加え4.5時間振盪した。反応液を抜き取り乾燥クロロホルムによってレジンを洗浄した後に乾燥クロロホルム1ml、乾燥メタノール1mlを加え、さらに水素化ホウ素ナトリウム17.0mg(0.45mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を除き、レジンをDMF/水、DMF、メタノール、THF、クロロホルム、エーテルの順で洗浄した。これに10%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液を加えて室温中2時間攪拌した。反応終了後、濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩3.7mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 316[M+H]^+$

[0152] (実施例47) (S)-2-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.42]の合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-ピリジンカルボアルデヒド80.3mg(0.75mmol)を用いて実施例46と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩9.3mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 317[M+H]^+$

(実施例48) (S)-2-プロピルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.43]の合成

ベンズアルデヒドの代わりにプロピオンアルデヒド44.3mg(0.75mmol)を用いて実施例46と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩8.0mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) :  $m/z = 268[M+H]^+$

(実施例49) (S)-2-シクロヘキシルメチルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.44]の合成

ベンズアルデヒドの代わりにシクロヘキサノカルボアルデヒド84.1mg(0.75mmol)を用いて実施例46と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩4.8mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) :  $m/z = 322[M+H]^+$

[0153] (実施例50) (S)-2-イソプロピルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.45]の合成

実施例48で得られたレジン150mg(0.15mmol相当)を乾燥クロロホルム1ml、乾燥メタノール1mlに懸濁し、アセトン43.6mg(0.75mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム47.1mg(0.75mmol)を加えて酢酸によりpHを4に調整して室温で2日間振盪した。これに20%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液2mlを加えて室温で2時間振盪した。濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩36.9mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) :  $m/z = 268[M+H]^+$

(実施例51) (S)-2-シクロヘキシルアミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.46]の合成

アセトンの代わりにシクロヘキサノール73.6mg(0.75mmol)を用いて実施例50と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩51.7mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) :  $m/z = 308[M+H]^+$

[0154] (実施例52) (S)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ-3-(4-ニトロフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.47]の合成

アセトンの代わりに1-メチルピペリジン-4-オン84.9mg(0.75mmol)を用いて実施例50と同様の操作を行い標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩78.2mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) :  $m/z = 323[M+H]^+$



(実施例53)  $N^{\alpha}$ -Boc-チロシン担持ヒドロキシベンジルレジンの合成

市販のWangレジン(ポリスチレン担持、100-200メッシュ、DVB 1%) 2.01g(2.20mmol 相当)をDMF 10mlに懸濁し、市販の $N^{\alpha}$ -Boc-チロシン1.253g (4.40mmol)、HOBt 594.7mg(4.40mmol)、及びDMAP 41mg(0.33mmol)を加えた。ここにDIC 510ml(4.40mmol)を加えて室温で1日間振盪した。反応終了後、反応液を濾別し、クロロホルム、DMF、エーテルで洗浄し、再度同上条件で反応を行った。反応終了後、反応液を濾別し、クロロホルム、アンモニア水-メタノール溶液、酢酸-メタノール溶液、DMF、クロロホルム/メタノール溶液、クロロホルム、エーテルで洗浄、乾燥した。これに20%ピペリジン/DMF溶液を加え、室温で30分間振盪した。反応終了後、反応液を濾別し、5%酢酸-クロロホルム溶液、クロロホルムメタノール溶液、DMF、クロロホルム、エタノールで洗浄、乾燥することにより標記のレジンを得た。

[0155] (実施例54) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(4-フェネチルオキシフェニル)プロピオンアミド[化合物No.48]の合成

実施例53で得られたレジン200mg(0.16mmol相当)をトリフェニルホスフィン126mg(0.48mmol)のTHF/クロロホルム(=1/1)溶液 2mlに懸濁し、フェネチルアルコール 58.6mg(0.48mmol)及びジエチルアゾジカルボン酸(以下、DEADと記す) 40%トルエン溶液0.22ml(0.48mmol)を加えて室温で28時間攪拌した。反応終了後、反応液を濾別し、DMF、THF、メタノール、クロロホルム、クロロホルムメタノール溶液、エタノールで洗浄、乾燥した。ここに12.5%ヒドロキシルアミンのTHF/メタノール/水(=2/1/1)溶液を加えて室温で2日間振盪し、溶液を濾別し、レジンをクロロホルム/メタノール(=1/1)溶液 2mlで洗浄し、先の濾液と合わせた。溶液を濃縮し、順相系固相抽出カラムで精製した。この中間体に10%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液を加え、室温で4時間攪拌し濃縮、乾燥することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩3.0mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 301[M+H]^+$

[0156] (実施例55) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(4-プロピルオキシフェニル)プロピオンアミド[化合物No.49]の合成

フェネチルアルコールの代わりとして1-プロパノール28.8mg(0.48mmol)を用いて実

施例54と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩4.5mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 239[M+H]^+$

(実施例56) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(4-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]フェニル)プロピオンアミド[化合物No.50]の合成

フェネチルアルコールの代わりとして2-モルホリノエタノール63.0mg (0.48mmol)を用いて実施例54と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩6.9mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 310[M+H]^+$

[0157] (実施例57)  $N^{\alpha}$ -Boc-チロシンヒドロキサメートO-担持2-クロロトリチルレジンの合成

実施例1で得られたレジン1.91g(1.93mmol相当)を市販の $N^{\alpha}$ -Boc-チロシン

1.360g(3.86mmol)、HOBt 652mg(4.82mmol)をDMF10mlに溶解した溶液に懸濁しDIC

0.74ml(5.79mmol)を加えた。室温で3日間振盪した。反応終了後、反応液を濾別し、

DMF、メタノール、THF、クロロホルム、クロロホルムメタノール溶液、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥した。これにメタノール5ml、THF 5ml、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液

5mlを加えて室温で24時間振盪した。反応終了後、レジンを酢酸/メタノール、水

/DMF、DMF、メタノール、クロロホルム、エーテルで洗浄し、標記のレジンを得た。

[0158] (実施例58) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(4-ブチルオキシフェニル)プロピオンアミド[化合物No.51]の合成

実施例57で得られたレジン200mg(0.19mmol相当)にDMF2ml及び水素化ナトリウム

(60%) 15mg(0.38mmol)を加え室温で40分間振盪した。ここにヨウ化ブタン

69.9mg(0.38mmol)をそれぞれ加えて室温で23時間攪拌した。反応終了後、溶媒を除

き、レジンをDMF/水、水/メタノール、クロロホルム/メタノール、DMF、メタノール、

THF、クロロホルム、エーテルで洗浄した。これに25%トリフルオロ酢酸クロロホルム溶

液を加え、室温で1時間振盪した。濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を

併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標

記の化合物のトリフルオロ酢酸塩3.9mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 253[M+H]^+$

[0159] (実施例59) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(4-ペンチルオキシフェニル)プロピオンアミド[化合物No.52]の合成

ヨウ化ブタンの代わりとしてヨウ化ペンチル75.3mg(0.38mmol)を用いて実施例58と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩1.8mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 267[M+H]^+$

(実施例60) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]プロピオンアミド[化合物No.53]の合成

ヨウ化ブタンの代わりとして4-フルオロベンジルクロライド54.9mg (0.38mmol)を用いて実施例58と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩2.8mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 305[M+H]^+$

[0160] (実施例61) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(ナフタレン-2-イルメチルオキシ)フェニル]プロピオンアミド[化合物No.54]の合成

ヨウ化ブタンの代わりとして2-ナフタレンメチルクロライド67.1mg (0.38mmol)を用いて実施例58と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩2.0mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 337[M+H]^+$

(実施例62) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(2-クロロベンジルオキシ)フェニル]プロピオンアミド[化合物No.55]の合成

ヨウ化ブタンの代わりとして2-クロロベンジルクロライド61.2mg(0.38mmol)を用いて実施例58と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩4.1mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 321, 323[M+H]^+$

(実施例63) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)フェニル]プロピオンアミド[化合物No.56]の合成

ヨウ化ブタンの代わりとしてトリフルオロメチルベンジルクロライド73.9mg(0.38mmol)を用いて実施例58と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩

6.4mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 355[M+H]^+$

- [0161] (実施例64) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[4-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジルオキシ)フェニル]プロピオンアミド[化合物No.57]の合成

ヨウ化ブタンの代わりとして2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジルクロライド82.3mg(0.38 mmol)を用いて実施例58と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩8.0mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 377[M+H]^+$

- (実施例65) N-Boc-トリプトファンヒドロキサメートO-担持2-クロロトリチルレジンの合成

実施例1で得られたレジン961.5mg(1.20mmol相当)を反応容器に入れ、DIC 0.577ml(4.8mmol)、HOBt 0.844g(6.2mmol)、及び市販のN<sup>α</sup>-Boc-N<sup>β</sup>-ホルミルトリプトファン 1.262g(3.61mmol)を加えて室温で20時間振盪した。反応終了後、溶媒を除き、DMF、THF、メタノール、クロロホルムで洗浄し、乾燥した。ここにDMF 10ml及びヒドラジン1水和物0.5mlを加えて、4時間振盪した。反応終了後、溶媒を除き、レジンをDMF、メタノール、THF、メタノール、クロロホルム、メタノール、クロロホルム、エーテルで洗浄することにより標記のレジンを得た。

- [0162] (実施例66) (S)-2-アミノ-3-[1-(2,4-ジフルオロベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.58]の合成

実施例65で得られたレジン150mg (0.13mmol相当)をDMF3mlに懸濁し、炭酸セシウム84.7mg(0.26mmol)、2,4-ジフルオロベンジルブロマイド53.8mg(0.26mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を除いてDMF、クロロホルム/メタノール、THF、クロロホルム、エーテルで洗浄した。これに30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液2mlを加えて室温で2時間振盪した。濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩4.7mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 346[M+H]^+$

- [0163] (実施例67) (S)-2-アミノ-3-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1H-インドール-3-イル]

ル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.59]の合成

2,4-ジフルオロベンジルブロマイドの代わりとして4-トリフルオロメチルベンジルブロマイド62.1mg(0.26mmol)を用いて実施例66と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩14.9mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 378[M+H]^+$

(実施例68) (S)-2-アミノ-3-[1-(3-メチル-4-ニトロベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.60]の合成

実施例65で得られたレジン150mg (0.13mmol相当)をTHF3mlに懸濁し、3-メチル-4-ニトロベンジルアルコール48.3mg(0.26mmol)、トリフェニルホスフィン68.2mg(0.26mmol)、DEAD 40%トルエン溶液 0.118ml(0.26mmol)を加えて室温で24時間攪拌した。反応終了後、溶媒を除いてDMF、クロロホルム/メタノール、THF、クロロホルム、エーテルで洗浄した。これに30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液2mlを加えて室温で2時間振盪した。濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩8.6mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 369[M+H]^+$

[0164] (実施例69) (S)-2-アミノ-3-[1-(2-フェニルエチル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.61]の合成

3-メチル-4-ニトロベンジルアルコールの代わりとしてフェネチルアルコール31.7(0.26mmol)を用いて実施例68と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩13.3mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 324[M+H]^+$

(実施例70) 2-Boc-アミノ-4-(2-アミノフェニルカルバモイル)-ブチリクアシッドヒドロキサメートO-担持2-クロロトリチルレジンの合成

実施例2で得られたレジン1.1867g(1.07mmol相当)をDMF 15mlに懸濁し、*o*-フェニレンジアミン347mg(3.21mmol)、HOBt 433.8mg(3.21mmol)を加えた。ここにDIC 0.37ml(3.21mmol)を加えて室温で3日間振盪した。反応終了後、反応液を濾別し、クロロホルム、DMF、エーテルで洗浄、乾燥することにより標記のレジンを得た。

[0165] (実施例71) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチラミド[化合物No.62]の合成

実施例70で得られたレジンに140mg(0.11mmol相当)を5%オルト酢酸メチル/THF溶液1mlに懸濁し、プロピオンアルデヒド31.9mg(0.55mmol)を加え、室温で4時間振盪した。反応終了後、溶媒を濾過して除きTHF 1ml及び水素化ホウ素ナトリウム36mg(0.95mmol)のメタノール溶液1mlを加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を濾別し、メタノール、DMF、THF、クロロホルム、クロロホルムメタノール溶液、エーテルで洗浄、乾燥した。これに酢酸2mlを加えて60℃で5時間攪拌した。反応液を濾取し、レジンを酢酸 2mlで洗浄し、洗液を先の反応液に加え濃縮した。これを順相系固相抽出カラムで精製し、中間体を得た。これを20%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液に溶解して2時間攪拌し、溶液を減圧留去した。濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩11.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 277[M+H]^+$

[0166] (実施例72) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-フェネチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチラミド[化合物No.63]の合成

プロピオンアルデヒドの代わりとしてフェナセチルアルデヒド66.1mg(0.55mmol)を用いて実施例71と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩12.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 339[M+H]^+$

(実施例73) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(4-ニトロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.64]の合成

プロピオンアルデヒドの代わりとして4-ニトロベンズアルデヒド83.1mg(0.55mmol)を用いて実施例71と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩12.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 370[M+H]^+$

(実施例74) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-

イル)ブチラミド[化合物No.65]の合成

プロピオンアルデヒドの代わりとして吉草酸アルデヒド47.4mg(0.55mmol)を用いて実施例71と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩17.6mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 305[M+H]^+$

[0167] (実施例75) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(2-メトキシベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.66]の合成

実施例70で得られたレジン125mg(0.150mmol相当)にTHF 1ml及び2-メトキシベンズアルデヒド102mg(0.75mmol)を加え、ここにシアノ水素化ホウ素ナトリウム47.1mg(0.75mmol)及びオルトギ酸トリメチル0.1mlをメタノール1mlに溶解した溶液を加えて、室温で2日間振盪した。反応終了後、反応液を濾別し、メタノール、DMF、THF、クロロホルム、クロロホルムメタノール溶液、エーテルで洗浄、乾燥した。これに酢酸2mlを加えて60℃で5時間攪拌した。反応液を濾取し、レジンを酢酸2mlで洗浄し、洗液を先の反応液に加え濃縮した。これを順相系固相抽出カラムで精製し、中間体を得た。これを20%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液に溶解して2時間攪拌し、溶液を減圧留去した。濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩4.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 355[M+H]^+$

[0168] (実施例76) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.67]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとして2-ピリジンカルボアルデヒド80.3mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩2.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 326[M+H]^+$

(実施例77) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-ブチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチラミド[化合物No.68]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてブチルアルデヒド54.1mg(0.75mmol)を用

いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩6.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 291[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O): \delta =$

0.93(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.36(2H, sext,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.75(2H, quint,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.29(2H, m), 3.15(2H, m), 3.82(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.33(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.48-7.54(2H, m), 7.75(1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.85(1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

[0169] (実施例78) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-オクチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチラミド[化合物No.69]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてオクタナール96.2mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩5.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 348[M+H]^+$

(実施例79) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチラミド[化合物No.70]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてシクロヘキサンカルボアルデヒド84.1mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩3.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 331[M+H]^+$

(実施例80) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.71]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてピバルアルデヒド64.6mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩1.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 305[M+H]^+$

[0170] (実施例81) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-イソブチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチラミド[化合物No.72]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてイソブチルアルデヒド54.1mg(0.75mmol)を



用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩4.5mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 291[M+H]^+$

$^1H$ -NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ + $D_2O$ ):  $\delta =$

0.92(6H,d, $J=6.6$ Hz),2.18(1H,sept, $J=6.6$ Hz),2.27-2.35(2H,m),3.08-3.13(2H,m),3.81(1H,t, $J=6.6$ Hz),4.12(2H,d, $J=6.6$ Hz),7.40-7.51(2H,m),7.72(1H,d, $J=7.8$ Hz),7.81(1H,d, $J=7.3$ Hz).

(実施例82) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(4-フルオロベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.73]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとして4-フルオロベンズアルデヒド

93.1mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩12.1mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 343[M+H]^+$

[0171] (実施例83) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.74]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとして4-*t*-ブチルベンズアルデヒド

121.7mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩7.0mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 381[M+H]^+$

(実施例84) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチラミド[化合物No.75]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてシクロヘキサノン73.6mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩3.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 317[M+H]^+$

(実施例85) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.76]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてテトラヒドロピラン-4-オン

75.1mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩4.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 319[M+H]^+$

[0172] (実施例86) 2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.77]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとして1-メチルピペリジン-4-オン

4.8mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩2.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 331[M+H]^+$

(実施例87) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(2-メチルブチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.78]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてイソ吉草酸アルデヒド64.6mg(0.75mmol)を用いて実施例71と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩9.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 305[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O): \delta =$

0.98(6H,d,J=6.4Hz), 1.61-1.73(3H,m), 2.27-2.33(2H,m), 3.09-3.13(2H,m), 3.81(1H,t,J=6.6Hz), 4.27-4.32(2H,m), 7.43-7.50(2H,m), 7.73(1H,d,J=7.6Hz), 7.78(1H,d,J=7.6Hz).

[0173] (実施例88) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-ヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチラミド[化合物No.79]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてヘキサナール75.1mg(0.75mmol)を用いて実施例71と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩6.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 319[M+H]^+$

(実施例89) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-(1-ヘプチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチラミド[化合物No.80]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとしてヘプタナール85.6mg(0.75mmol)を用いて実施例71と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩2.1mgを白

色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 333[M+H]^+$

(実施例90) (S)-2-アミノ-4-[1-[2-(4-*t*-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]

-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.81]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとして2-(4-*t*-ブチルフェニル)-2-メチルプロピオンアルデヒド153mg(0.75mmol)を用いて実施例71と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩3.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 423[M+H]^+$

[0174] (実施例91) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(ナフタレン-1-イルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.82]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとして1-ナフトアルデヒド117mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩2.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 375[M+H]^+$

(実施例92) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-4-[1-(5-クロロチオフエン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチラミド[化合物No.83]の合成

2-メトキシベンズアルデヒドの代わりとして5-クロロチオフエン-2-カルボアルデヒド110mg(0.75mmol)を用いて実施例75と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩4.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 365,367[M+H]^+$

(実施例93) 2-Boc-アミノ-4-(2-アミノ-4,5-ジメチルフェニルカルバモイル)-ブチリックアシッドヒドロキサメートO-担持2-クロロトリチルレジンの合成

実施例2で得られたレジン2.04g(1.88mmol相当)をDMF 15mlに懸濁し、4,5-ジメチル-1,2-フェニレンジアミン1.28g(9.39mmol)、及びHOBt 1.27g(9.40mmol)を加えた。ここにDIC 1.45ml(9.40mmol)を加えて室温で3日間振盪した。反応終了後、反応液を濾別し、クロロホルム、DMF、エーテルで洗浄、乾燥することにより標記のレジンを得た。

[0175] (実施例94) (S)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.84]の合成

実施例93で得られたレジンを240mg(0.46mmol相当)をクロロホルム1ml及びシクロヘキサノン225.7mg(2.30mmol)を加え、ここにシアノ水素化ホウ素ナトリウム45mg(0.72mmol)をメタノール 1mlに溶解し、酢酸でpH=5とした溶液を加えて、室温で3日間攪拌した。反応終了後、反応液を濾別し、メタノール、DMF、THF、クロロホルム、クロロホルムメタノール溶液、エーテルで洗浄、乾燥した。反応終了後、反応液を濾別し、メタノール、DMF、THF、クロロホルム、クロロホルムメタノール溶液、エーテルで洗浄、乾燥した。これに酢酸2mlを加えて60℃で5時間振盪した。反応液を濾取し、レジンを酢酸2mlで洗浄し、洗液を先の反応液に加え濃縮した。これを順相固相抽出カラムで精製し、中間体を得た。これを25%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液に溶解して2時間攪拌し、溶液を減圧留去した。濾過により得られた溶液とレジンを洗浄した溶液を併せて溶媒を留去した。残渣を逆相系固相抽出カラムによって精製することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩27.6mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 345[M+H]^+$

- [0176] (実施例95) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.85]の合成

シクロヘキサノンの代わりとして4-*t*-ブチルベンズアルデヒド373.1mg(2.30mmol)を用いて実施例94と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩34.1mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 409[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}): \delta =$

1.24(9H,s), 2.27-2.35(2H,m), 2.32(3H,s), 2.35(3H,s), 3.10-3.18(2H,m), 3.80(1H,t,  $J=6.6$  Hz), 5.51(2H,d,  $J=11.7$  Hz), 7.11(2H,d,  $J=8.3$  Hz), 7.38(2H,d,  $J=8.3$  Hz), 7.45(1H,s), 7.51(1H,s).

- [0177] (実施例96) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-フルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.86]の合成

シクロヘキサノンの代わりとして4-フルオロベンズアルデヒド285.5mg(2.30mmol)を用いて実施例94と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩23.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 371[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O): \delta =$

2.21-2.28(2H,m), 2.32(3H,s), 2.35(3H,s), 3.11-3.18(2H,m), 3.79(1H,t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.55(2H,d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 7.21(2H,t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.28(2H,dd,  $J=5.6, 8.5\text{Hz}$ ), 7.45(1H,s), 7.53(1H,s).

[0178] (実施例97) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-メトキシベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.87]の合成

シクロヘキサノンの代わりとして4-メトキシベンズアルデヒド313.1mg(2.30mmol)を用いて実施例94と同様の操作を行うことにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩13.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 383[M+H]^+$

(実施例98) (S)-2-アミノ-3-(4-アミノフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.88]の合成

実施例44で得られた化合物20.0mg(0.059mmol)をメタノール1mlに溶解し、10%パラジウム炭素 4mgを加え、水素雰囲気下、室温で15分間攪拌した。反応終了後、蒸留水1mlを加えて逆相系固相抽出カラムを用いて精製を行い、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩14.0mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 196[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$

2.77(1H,dd,  $J=13.7, 6.6\text{Hz}$ ), 2.84(1H,dd,  $J=13.7, 7.6\text{Hz}$ ), 2.56-3.63(1H,m), 6.55(2H,d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.87(2H,d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.23(3H,brs), 9.27(1H,s), 10.95(1H,s).

[0179] (実施例99) (S)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-N-ヒドロキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオンアミド[化合物No.44]の合成

(実施例99-1) 2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-3-(4-ニトロフェニル)プロピオンアミドメチルエステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-4-ニトロフェニルアラニン1.54g(4.75mmol)に0℃に冷却した10%塩化水素/メタノール75mlを加えて室温で5時間攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾過した。このうち203.5mg(0.780mmol)をクロロホルムに懸濁し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。これをメタノール

3mlに溶解し、シクロヘキシルカルボアルデヒド0.091ml(0.780mmol)及びオルトギ酸トリメチル0.2mlを加え、室温で2時間攪拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム341.4mg(1.61mmol)を加えて室温でさらに30分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して標記の化合物308.3mgを淡黄色油状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z=321[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$   
0.73-0.83(2H,m), 1.05-1.20(3H,m), 1.20-1.31(1H,m), 1.54-1.69(5H,m), 2.19(1H,dd,  $J=11.2, 6.6\text{Hz}$ ), 2.33(1H,dd,  $J=11.2, 6.8\text{Hz}$ ), 2.97(2H,d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.45(1H,dd,  $J=6.8, 6.6\text{Hz}$ ), 3.58(3H,s), 7.49(2H,d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.14(2H,d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

[0180] (実施例99-2) (S)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-3-(4-ニトロフェニル)-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例99-1で得られた化合物308.3mgをDMF 5mlに溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート188.2mg(0.862mmol)を加えて60℃で17時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をTHF 3mlに溶解し、メタノール3ml、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液3mlを加えて室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を蒸留水に溶解した後に1mol/l塩酸水溶液によってpHを5とした。ここからクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

このうち149.1mg(0.367mmol)をクロロホルム4.5mlに溶解し、WSCl塩酸塩105.9mg(0.554mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン106.7mg(0.387mmol)を加えて室温で1日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、1mol/l塩酸水溶液、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで洗浄した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物61.6mgを無色粘稠物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z=322[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$   
0.51-0.70(2H,m), 0.96-1.12(4H,m), 1.37-1.49(2H,m), 1.49-1.60(3H,m), 1.77-1.83(1H,

m), 1.85–1.91(1H, m), 2.54(2H, d, J=6.8Hz), 3.06(1H, dd, J=7.1, 6.6Hz), 7.25–7.38(17H, m), 8.03(2H, d, J=8.8Hz).

[0181] (実施例99-3) (S)-2-(シクロヘキシルメチルアミノ)-N-ヒドロキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオンアミドの合成

実施例99-2で得られた化合物 52.1mg(0.092mmol)を30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液1.5mlに溶解し、室温で40分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水を加え、水層をクロロホルムで洗浄した。得られた水層を濃縮、メタノール共沸の後に減圧乾燥し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩15.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z=322[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ =

0.87–1.00(2H, m), 1.05–1.18(4H, m), 1.58–1.77(4H, m), 1.79(1H, brd, J=12.7Hz), 2.54–2.64(1H, m), 2.64–2.75(1H, m), 3.14(1H, dd, J=13.2, 9.8Hz), 3.33(1H, dd, J=13.2, 4.6Hz), 3.77–3.85(1H, m), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 8.21(2H, d, J=8.8Hz), 9.14(2H, brs), 9.35(1H, brs), 11.00(1H, s).

[0182] (実施例100) (S)-2-アミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.89]の合成

(実施例100-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-グルタミン酸ベンジルエステル3.02g(8.95mmol)をクロロホルム30mlに溶解し、WSCl塩酸塩2.55g(13.3mmol)、HOBt 1.32g(9.78mmol)を加え、室温で15分間反応させた。この溶液を1,2-フェニレンジアミン1.154g(10.7mmol)のクロロホルム30ml溶液に室温で1時間かけて滴下した。室温でさらに14時間攪拌を続けた後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを酢酸90mlに溶解し、60℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去、トルエンで共沸した後に残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物2.27gを白色泡状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z=410[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$

1.38(9H,s), 2.02–2.15(2H,m), 2.22–2.34(2H,m), 2.83–2.94(2H,m), 4.12–4.18(1H,m), 5.11(1H,d,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 5.16(1H,d,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 7.07–7.17(2H,m), 7.30–7.43(6H,m), 7.52(2H,d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 12.17(1H,s).

[0183] (実施例100-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例100-1で得られた化合物501.4mg(1.22mmol)をTHF 15mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%)51.3mgを加えて室温で10分間攪拌した。次いでヨードメタン0.115ml(1.83mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物239.5mgを白色泡状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z=425[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$

1.38(9H,s), 2.10–2.20(2H,m), 2.22–2.32(2H,m), 2.86–2.98(2H,m), 3.68(3H,s), 4.17–4.23(1H,m), 5.10(1H,d,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 5.17(1H,d,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 7.14(1H,td,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.19(1H,dd,  $J=7.3, 1.2\text{Hz}$ ), 7.31–7.42(4H,m), 7.47(1H,d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.54(2H,d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

[0184] (実施例100-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッドの合成

実施例100-2で得られた化合物102.2mg(0.241mmol)をエタノール5mlに溶解し、10%パラジウム炭素19.8mgを加えて水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で除去し、溶媒を濃縮して標記の化合物74.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z=334[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$

1.35(9H,s), 2.02–2.15(2H,m), 2.19–2.29(2H,m), 2.85–3.00(2H,m), 3.72(3H,s), 4.00–4.09(1H,m), 7.16(1H,td,  $J=7.8, 1.2\text{Hz}$ ), 7.20(1H,dd,  $J=7.8, 1.2\text{Hz}$ ), 7.33(1H,d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.49



(1H,d,J=7.6Hz),7.55(1H,d,J=7.3Hz).

- [0185] (実施例100-4) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例100-3で得られた化合物70.1mg(0.210mmol)をクロロホルム 2.1mlに溶解し、WSCl塩酸塩60.4mg(0.315mmol)、HOBt 34.0mg(0.252mmol)及びO-トリチルヒドロキシルアミン63.6mg(0.210mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後に残渣をクロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸水溶液、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物105.0mgを白色泡状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  =

1.39(9H,s),1.35-1.41(2H,m),1.62-1.79(2H,m),2.50-2.65(2H,m),3.60(3H,s),3.91-3.97(1H,m),7.01(1H,d,J=8.1Hz),7.15(1H,td,J=7.1,1.2Hz),7.17(1H,dd,J=7.1,1.2Hz),7.23-7.45(15H,m),7.48(1H,d,J=7.8Hz),7.49(1H,d,J=7.8Hz),10.44(1H,s).

- [0186] (実施例100-5) (S)-2-アミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例100-4で得られた化合物90.7mg(0.154mmol)を20%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液1mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水を加え、水層をクロロホルムで洗浄した。得られた水層を濃縮し、水に再溶解した後に逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩52.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z$ =249[M+H] $^+$

- [0187] (実施例101) (S)-2-プロピルアミノ-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.90]の合成

(実施例101-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例100-1で得られた化合物1.728g(4.22mmol)を無水THF 51mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%)186mg(4.64mmol)及び1-ヨードプロパン0.823mlを加えて室温で1.5

時間攪拌し、反応終了後、希塩酸水溶液を加えた。ここからクロロホルムで抽出を行い飽和食塩水で有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物199.4mgを淡褐色粘稠油状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 452[M+H]^+$

$^1H$ -NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta =$

0.85(3H,t, $J=7.3$ Hz),1.24and1.38(9H,s),1.68(2H,sext, $J=7.3$ Hz),2.11-2.20(1H,m),2.27-2.35(1H,m),2.87-2.99(2H,m),4.08(2H,t, $J=7.3$ Hz),4.18-4.27(1H,m),5.10(1H,d, $J=12.5$ Hz),5.17(1H,d, $J=12.5$ Hz),7.14(1H,td, $J=7.6,1.2$ Hz),7.17(1H,td, $J=7.6,1.2$ Hz),7.33-7.42(5H,m), 7.50(1H,d, $J=7.6$ Hz),7.55(2H,d, $J=7.8$ Hz).

[0188] (実施例101-2) (S)- 2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-プロピルアミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例101-1で得られた化合物195.8mg(0.434mmol)を4mol/l塩化水素/ジオキサン2mlに溶解して室温で30分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水を加え、クロロホルムで水層を洗浄した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを14として、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、濃縮、減圧乾燥した。これをメタノール4.5mlに溶解し、プロピルアルデヒド0.033ml(0.481mmol)及びオルトギ酸トリメチル0.1mlを加えて室温で75分間攪拌した。これを0°Cに冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム110mgを加え、室温で45分間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。これをDMF 5mlに溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート280mg(1.30mmol)を加えて室温で16.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物123.1mgを無色泡状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 494[M+H]^+$

[0189] (実施例101-3) (S)- 2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-プロピルアミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッドの合成

実施例101-2で得られた化合物123.1mg(0.249mmol)をエタノール6mlに溶解し、10%パラジウム炭素37mgを加え、水素雰囲気下室温で15分間攪拌した。反応終了後、セ

ライト濾過で触媒を除き、溶液を濃縮、トルエンで共沸することにより標記の化合物

87.4mgを無色粘稠物として得た。MS(Fab,Pos.):  $m/z = 404[M+H]^+$

$^1H$ -NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta =$

0.78-0.86(3H,m),0.87(3H,t,J=7.3Hz),1.31and1.40(9H,s),1.40-1.61(2H,m),1.67-1.68  
(2H,m),2.12-2.24(1H,m),2.44-2.57(1H,m),2.82-2.95(2H,m),2.94-3.08(1H,m),3.13-3  
.28(1H,m),4.31-4.20(2H,m),4.20-4.28and4.30-4.39(1H,m),7.13-7.28(2H,m),7.54(1  
H,d,J=7.8Hz),7.57(1H,d,J=7.6Hz).

- [0190] (実施例101-4) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-プロピルアミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ベンジルオキシブチラミドの合成

実施例101-3で得られた化合物68.0mg(0.169mmol)をクロロホルム3mlに溶解し、WSCl塩酸塩 48.5mg(0.253mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン25.0mg(0.204mmol)を加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.5mol/l塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物79.5mgを無色油状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 509[M+H]^+$

$^1H$ -NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta =$

0.80(3H,t,J=7.3Hz),0.92(3H,t,J=7.3Hz),1.20-1.58(11H,m),1.73-1.82(2H,m),2.07-2.20(1H,m),2.33-2.52(1H,m),2.93-3.20(4H,m),4.20-4.34(1H,m),4.43-4.42(1H,m),4.90(2H,brs),7.31-7.49(7H,m),7.68-7.75(1H,m),7.79-7.91(1H,m),11.4(1H,brs).

- [0191] (実施例101-5) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-プロピルアミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例101-4で得られた化合物49.8mg(0.0979mmol)をエタノール2.5mlに溶解し、10%パラジウム炭素15mgを加えて水素雰囲気下室温で50分間撹拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を除去し、溶媒を濃縮、減圧乾燥することにより標記の化合物43.0mgを淡紫色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 419[M+H]^+$

(実施例101-6) (S)-2-プロピルアミノ-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イ

ル)-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例101-5で得られた化合物38.0mg(0.0908mmol)を20%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液0.5mlに溶解し、室温で30分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を水に溶解して逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩14.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) : m/z = 319[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ =

0.94(6H, t, J=7.6Hz), 1.67(2H, sext, J=7.6Hz), 1.80(2H, sext, J=7.6Hz), 2.28-2.40(1H, m), 2.40-2.47(1H, m), 2.77-2.83(1H, m), 2.86-2.92(1H, m), 3.14(2H, t, J=7.6Hz), 3.77-3.82(1H, m), 4.30(2H, t, J=7.3Hz), 7.46-7.55(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.0Hz), 7.87(1H, d, J=7.1Hz).

[0192] (実施例102) (S)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.91]の合成

(実施例102-1) (S)-2-アミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例100-2で得られた化合物508.7mg(1.20mmol)を4mol/l塩化水素/ジオキサン2mlに溶解して室温で30分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水を加え、クロロホルムで水層を洗浄した。1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを14として、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで有機層を乾燥し、濃縮、減圧乾燥することにより標記の化合物400.4mgを無色油状物として得た。

(実施例102-2) (S)-2-(N-t-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルメチル-アミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例102-1で得られた化合物132.9mg(0.411mmol)をジクロロエタン3mlに溶解し、シクロヘキシルカルボアルデヒド0.0496ml(0.411mmol)及びオルトギ酸トリメチル0.1mlを加えて室温で50分間攪拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム174mg(0.822mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。これをDMF 3mlに溶解し、ジ-t-ブチルジカルボネート179mg(0.822mmol)を加えて室温で16時間攪拌した。反

応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物127.7mgを無色泡状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 520[M+H]^+$

[0193] (実施例102-3) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルメチルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッドの合成

実施例102-2で得られた化合物127.7mg(0.246mmol)をエタノール6mlに溶解し、10%パラジウム炭素39mgを加え、水素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を除き、溶液を濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物31.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 430[M+H]^+$

(実施例102-4) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルメチルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ベンジルオキシブチラミドの合成

実施例102-3で得られた化合物31.4mg(0.0731mmol)をクロロホルム1mlに溶解し、WSCl塩酸塩16.8mg(0.088mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン10.8mg(0.088mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.5mol/l塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物28.7mgを無色油状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 535[M+H]^+$

[0194] (実施例102-5) (S)-2-(シクロヘキシルメチルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例102-4で得られた化合物28.7mg(0.0537mmol)をエタノール1.5mlに溶解し、10%パラジウム炭素9mgを加えて水素雰囲気下室温で30分間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を除去し、溶媒を濃縮、減圧乾燥した。これを20%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液0.5mlに溶解し、室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を水に溶解して逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩10.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 345[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  =  
0.99–1.01(2H,m), 1.09–1.29(3H,m), 1.60–1.84(6H,m), 2.27–2.43(2H,m), 2.65(1H,dd,  $J$ =  
12.2, 7.1Hz), 2.80(1H,dd,  $J$ =12.2, 6.6Hz), 3.10–3.16(2H,m), 3.72–3.76(1H,m), 3.87(3H,s),  
7.44–7.53(2H,m), 7.71(1H,d,  $J$ =7.1Hz), 7.81(1H,d,  $J$ =7.3Hz).

[0195] (実施例103) (S)-2-プロピルアミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.92]の合成

(実施例103-1) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-プロピルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリクアシッド ベンジル エステルの合成

実施例102-1で得られた化合物121.2mg(0.375mmol)をジクロロエタン3mlに溶解し、プロピルアルデヒド0.026ml(0.375mmol)及びオルトギ酸トリメチル0.1mlを加えて室温で30分間攪拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム159mg(0.750mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、1mol/l水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。これをDMF 3mlに溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート164mg(0.750mmol)を加えて室温で15時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物81.9mgを無色泡状物として得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z$  = 466[M+H] $^+$

[0196] (実施例103-2) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-プロピルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリクアシッドの合成

実施例103-1で得られた化合物81.9mg(0.176mmol)をエタノール4.2mlに溶解し、10%パラジウム炭素24.6mgを加え、水素雰囲気下室温で100分間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を除き、溶液を濃縮、クロロホルムで共沸して標記の化合物55.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z$  = 376[M+H] $^+$

(実施例103-3) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-プロピルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ベンジルオキシブチラミドの合成

実施例103-2で得られた化合物55.8mg(0.141mmol)をクロロホルム1.5mlに溶解し、WSCl塩酸塩34.2mg(0.169mmol)、N-ベンジルヒドロキシルアミン22.0mg(0.169mmol)

を加え、室温で5.5時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物40.4mgを無色油状物として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 481 [M+H]^+$

[0197] (実施例103-4) (S)-2-プロピルアミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例103-2で得られた化合物40.4mg(0.0841mmol)をエタノール2mlに溶解し、10%パラジウム炭素12mgを加えて水素雰囲気下室温で5時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を除去し、溶媒を濃縮、減圧乾燥した。これを20%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液0.6mlに溶解し、室温で5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を水に溶解して逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩21.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 291 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O)$ :  $\delta =$   
0.94(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.65(2H, sext,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.25-2.42(2H, m), 2.77-2.82(1H, m), 2.85-2.90(1H, m), 3.12(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.73-3.77(1H, m), 3.87(3H, s), 7.47-7.56(2H, m), 7.75(1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ).

[0198] (実施例104) (S)-2-オクチルアミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.93]の合成

(実施例104-1) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-オクチルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例102-1で得られた化合物104.5mg(0.323mmol)をジクロロエタン3mlに溶解し、*n*-カプリルアルデヒド0.0511ml(0.323mmol)及びオルトギ酸トリメチル0.1mlを加えて室温で30分間撹拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム137mg(0.646mmol)を加え、室温で35分間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。これをDMF 3mlに溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボネート141mg(0.646mmol)を加えて室温で15時間撹拌した。反応終了後、溶媒を

留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物77.8mgを無色泡状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 536[M+H]^+$

[0199] (実施例104-2) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-オクチルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッドの合成

実施例104-1で得られた化合物77.8mg(0.145mmol)をジオキサン3.9mlに溶解し、10%パラジウム炭素23mgを加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を除き、溶液を濃縮、クロロホルムで共沸して標記の化合物48.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 446[M+H]^+$

(実施例104-3) (S)-2-(N-*t*-ブトキシカルボニル-オクチルアミノ)-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ベンジルオキシブチラミドの合成

実施例104-2で得られた化合物47.3mg(0.106mmol)をクロロホルム1.5mlに溶解し、WSCl塩酸塩 24.7mg (0.137 mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン16.0mg (0.137mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物12.4mgを無色油状物として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 551[M+H]^+$

[0200] (実施例104-4) (S)-2-オクチルアミノ-4-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例104-3で得られた化合物12.4mg(0.0225mmol)をエタノール2mlに溶解し、10%パラジウム炭素15mgを加えて水素雰囲気下室温で40分間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を除去し、溶媒を濃縮、減圧乾燥した。これを20%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液0.3mlに溶解し、室温で6時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を水/メタノールに溶解して逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩7.5mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 361[M+H]^+$



$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- $d_6$ +D $_2$ O):  $\delta$  =  
0.87(3H,t,J=7.3Hz),1.20-1.38(10H,m),1.63(2H,quint,J=7.3Hz),2.24-2.42(2H,m),2.7  
7-2.82(1H,m),2.84-2.92(1H,m),3.08-3.15(3H,m),3.73-3.77(1H,m),3.85(3H,s),7.47-  
7.56(2H,m),7.72(1H,d,J=7.3Hz),7.78(1H,d,J=8.1Hz).

[0201] (実施例105) (S)-2-アミノ-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロ  
キシブチラミド[化合物No.62]の合成

(実施例105-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-アミノフェニルカルバモイル  
)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

市販のN $^{\alpha}$ -Boc-グルタミン酸ベンジルエステル5.00g(14.8mmol)をクロロホルム50mlに  
溶解し、WSCl塩酸塩4.26g(22.2mmol)、HOBt 2.20g(16.3mmol)を加え、室温で15分  
間反応させた。この溶液を1,2-フェニレンジアミン1.92g(17.8mmol)のクロロホルム  
50ml溶液に室温で1.2時間かけて滴下した。室温でさらに15時間撹拌を続けた後、  
蒸留水、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸  
ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。これを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶するこ  
とにより標記の化合物3.73gを白色固体として得た。

(実施例105-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-プロピルアミノフェニルカル  
バモイル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例105-1で得られた化合物1.1095g(2.38mmol)をジクロロエタン30mlに溶解し、  
プロピオンアルデヒド0.368ml(2.62mmol)を加えて室温で50分間撹拌した。次いでトリ  
アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム718mg(3.39mmol)を加えて室温で5分間撹拌した後  
に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 4mlを加えて分液した。水層からクロロホルムで抽出  
し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒  
を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって  
精製し、標記の化合物618.7mgを白色固体として得た。

[0202] (実施例105-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダ  
ゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例105-2で合成した化合物793.3mg(1.69mmol)を酢酸15.5mlに溶解し、60℃で  
1時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にクロロホルムに

溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物701.3mgを白色固体として得た。

[0203] (実施例105-4) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-プロピル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ベンジルオキシブチラミドの合成

実施例105-3で得られた化合物898.2mg(1.99mmol)をジオキサン40mlに溶解し、10%パラジウム炭素270mgを懸濁したジオキサン5mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除き溶媒を留去した。これをクロロホルム18mlに溶解し、WSCl塩酸塩571.4mg(2.99mmol)、*O*-ベンジルヒドロキシルアミン269.6mg(2.19mmol)を加えて室温で20時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標記の化合物853.1mgを白色結晶として得た。

[0204] (実施例105-5) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-プロピル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例105-4で得られた化合物837.5mg(1.80mmol)をジオキサン50mlに溶解し、10%パラジウム炭素250mgを加えて室温、水素雰囲気下で15時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濃縮後、クロロホルムで共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物518.4mgを白色固体として得た。

[0205] (実施例105-6) (S)-2-アミノ-4-(1-プロピル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例105-5で得られた化合物283.4mg(0.753mmol)を25%トリフルオロ酢酸/クロロホルム3mlに溶解し、室温で4時間攪拌した反応終了後、溶媒を留去し、逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩260.4mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 452[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O): \delta =$

0.94(3H,t,J=7.3Hz),1.81(2H,sext,J=7.3Hz),2.26-2.34(2H,m),3.14-3.19(2H,m),3.82(1H,t,J=6.6Hz),4.31(2H,t,J=7.6Hz),7.46-7.56(2H,m),7.74-7.79(1H,m),7.86-7.90(1H,m).

[0206] (実施例106) (S)-2-アミノ-4-(1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.65]の合成

(実施例106-1) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-ペンチルアミノフェニルカルバモイル)-ブチリックアシッド ベンジル エステル合成

実施例105-1で得られた化合物504.4mg(1.14mmol)をジクロロエタン15mlに溶解し、*n*-吉草酸アルデヒド0.150ml(1.37mmol)及びオルトギ酸トリメチル0.25mlを加えて室温で50分間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム359mg(1.71mmol)を加えて室温で90分間攪拌した後に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物324.5mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  =

0.85-0.89(3H,m),1.16-1.44(4H,m),1.38(9H,s),1.51-1.59(2H,m),1.80-1.89(1H,m),1.99-2.13(1H,m),2.43(2H,t,J=7.3Hz),2.99-3.04(2H,m),4.04-4.12(1H,m),4.80(1H,t,J=5.4Hz),5.11(1H,d,J=12.5Hz),5.16(1H,d,J=12.5Hz),6.54(1H,t,J=7.6Hz),6.60(1H,d,J=7.6Hz),7.00(1H,t,J=7.6Hz),7.09(1H,d,J=7.6Hz),7.30-7.43(5H,m),9.11(1H,s).

[0207] (実施例106-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例106-1で合成した化合物597.6mg(1.20mmol)を酢酸5mlに溶解し、室温で24時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物536.5mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  =

0.84(3H,t,J=6.8Hz),1.20-1.45(4H,m),1.38(9H,s),1.62-1.70(2H,m),2.12-2.20(1H,m),

2.28-2.38(1H,m),2.87-2.95(2H,m),4.11(2H,t,J=7.3Hz),4.19-4.25(1H,m),5.11(1H,d,J=12.7Hz),5.16(1H,d,J=12.7Hz),7.13(1H,td,J=7.6Hz),7.18(1H,t,J=7.3Hz),7.30-7.43(5H,m),7.48(1H,d,J=7.6Hz),7.54(2H,d,J=7.6Hz).

[0208] (実施例106-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-ペンチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ベンジルオキシブチラミドの合成

実施例106-2で得られた化合物500.2mg(1.04mmol)をジオキサン25mlに溶解し、10%パラジウム炭素150mgを加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除き溶媒を留去した。これをクロロホルム10mlに溶解し、WSCl塩酸塩300.0mg(1.56mmol)、*O*-ベンジルヒドロキシルアミン141mg(1.14mmol)を加えて室温で20時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、標記の化合物425.8mgを白色結晶として得た。

(実施例106-4) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-ペンチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例106-3で得られた化合物408.2mg(0.825mmol)をジオキサン28mlに溶解し、10%パラジウム炭素160mgを加えて室温、水素雰囲気下で14時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濃縮後、クロロホルムで共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール)によって精製し、標記の化合物296.9mgを白色固体として得た。

[0209] (実施例106-5) (S)-2-アミノ-4-(1-ペンチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例106-4で得られた化合物199.1mg(0.492mmol)を25%トリフルオロ酢酸／クロロホルム2mlに溶解し、室温で1時間攪拌した反応終了後、溶媒を留去し、逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩165.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 305[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O): \delta =$

0.87(3H,t,J=6.8Hz),1.28-1.40(4H,m),1.75-1.84(2H,m),2.27-2.33(2H,m),3.14-3.21(2

H,m),3.82(1H,t,J=6.6Hz),4.33(2H,t,J=7.6Hz),7.48-7.55(2H,m),7.75-7.79(1H,m),7.85-7.89(1H,m).

[0210] (実施例107) (S)-2-アミノ-4-(1-オクチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.69]の合成

(実施例107-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-オクチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例105-1で得られた化合物1.0049g(2.35mmol)をジクロロエタン30mlに溶解し、*n*-カプリルアルデヒド0.444ml(2.82mmol)を加えて室温で80分間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム718mg(3.39mmol)を加えて室温で90分間攪拌した後に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸10mlに溶解し、60°Cで50分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物808.8mgを淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ =

0.84(3H,t,J=6.8Hz),1.18-1.45(10H,m),1.38(9H,s),1.62-1.70(2H,m),2.11-2.20(1H,m),2.26-2.37(1H,m),2.87-2.97(2H,m),4.04(2H,t,J=7.3Hz),4.19-4.25(1H,m),5.11(1H,d,J=12.7Hz),5.16(1H,d,J=12.7Hz),7.13(1H,t,d,J=7.6Hz),7.18(1H,t,J=7.3Hz),7.30-7.43(5H,m),7.48(1H,d,J=7.6Hz),7.54(2H,d,J=7.6Hz).

[0211] (実施例107-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-オクチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ベンジルオキシブチラミドの合成

実施例107-1で得られた化合物698.9mg(1.34mmol)をジオキサン30mlに溶解し、10%パラジウム炭素210mgを懸濁したジオキサン5mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除き溶媒を留去した。これをクロロホルム15mlに溶解し、WSCl塩酸塩384.9mg(2.01mmol)、O-ベンジルヒドロキシルアミン181.5mg(1.47mmol)を加えて室温で3日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え

て蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、標記の化合物598.1mgを白色結晶として得た。

(実施例107-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-オクチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例107-2で得られた化合物584.2mg(1.09mmol)をジオキサン25mlに溶解し、10%パラジウム炭素425mgを懸濁したジオキサン5mlを加えて室温、水素雰囲気下で27時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濃縮後、クロロホルムで共沸し、標記の化合物360.3mgを白色固体として得た。

[0212] (実施例107-4) (S)-2-アミノ-4-(1-オクチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例107-3で得られた化合物352.3mg(0.789mmol)を25%トリフルオロ酢酸/クロロホルム3.5mlに溶解し、室温で19時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、逆相系固相抽出カラム及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩 163.5mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 348[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O): \delta =$

0.85(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.18–1.39(10H, m), 1.72–1.82(2H, m), 2.28–2.35(2H, m), 3.09–3.17(2H, m), 3.81(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.30(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.41–7.52(2H, m), 7.73(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.81(2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

[0213] (実施例108) (S)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミド[化合物No.70]の合成

(実施例108-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-シクロヘキシルメチルアミノフェニルカルバモイル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例105-1で得られた化合物1.000g(2.26mmol)をジクロロエタン30mlに溶解し、シクロヘキシルカルボアルデヒド0.301ml(2.49mmol)を加えて室温で120分間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム718mg(3.39mmol)を加えて室温で2時間攪拌した後に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からクロロホルム

で抽出し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物968.1mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 524[M+H]^+$

$^1H$ -NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta =$

0.86-0.97(2H,m), 1.10-1.23(3H,m), 1.38(9H,s), 1.49-1.70(4H,m), 1.77-1.86(2H,m), 1.80-1.91(1H,m), 2.02-2.13(1H,m), 2.43(2H,t,  $J=7.3$ Hz), 2.87(2H,t,  $J=6.1$ Hz), 4.06-4.17(1H,m), 4.85(1H,t,  $J=5.8$ Hz), 5.11(1H,d,  $J=12.7$ Hz), 5.16(1H,d,  $J=12.7$ Hz), 6.52(1H,t,  $J=7.4$ Hz), 6.58(1H,d,  $J=8.1$ Hz), 6.98-7.02(1H,m), 7.06(1H,dd,  $J=1.3, 7.6$ Hz), 7.32-7.46(6H,m), 9.10(1H,s).

[0214] (実施例108-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-ペンチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッドの合成

実施例108-1で得られた化合物968mg(1.85mmol)を酢酸20mlに溶解し、室温で24時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をTHF 10ml、メタノール10mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去した後に蒸留水5ml及び1mol/l塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物713.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 416[M+H]^+$

(実施例108-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ベンジルオキシブチラミドの合成

実施例108-2で合成した化合物685mg(1.65mmol)をクロロホルム20mlに溶解し、WSCl塩酸塩 474mg(2.48mmol)、*O*-ベンジルヒドロキシルアミン213mg(1.73mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物906mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 521[M+H]^+$

[0215] (実施例108-4) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例108-3で合成した化合物466mg(0.896mmol)をジオキサン25mlに溶解し、10%パラジウム炭素140mgを加えて室温、水素雰囲気下で15時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濃縮後、クロロホルムで共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物329mgを暗紫色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 431[M+H]^+$

(実施例108-5) (S)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例108-4で合成した化合物329mg(0.763mmol)を25%トリフルオロ酢酸/クロロホルム4mlに溶解し、室温で4時間攪拌した反応終了後、溶媒を留去し、逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩289mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 331[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O): \delta =$   
1.04-1.21(5H,m), 1.53-1.62(2H,m), 1.60-1.72(3H,m), 1.81-1.92(1H,m), 2.27-2.35(2H,m), 3.17-3.21(2H,m), 3.83(1H,t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.21(2H,d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.52-7.57(2H,m), 7.76-7.80(1H,m), 7.91-7.95(1H,m).

[0216] (実施例109) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-*N*-ヒドロキシブチラミド[化合物No.74]の合成

(実施例109-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-(4-*t*-ブチルベンジル)アミノフェニルカルバモイル]-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例105-1で得られた化合物1.00g(2.29mmol)をジクロロエタン15mlに溶解し、4-*t*-ブチルベンズアルデヒド0.416ml(2.52mmol)を加えて室温で75分間攪拌した。次



いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム718mg(3.39mmol)を加えて室温で23時間攪拌した後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物1.02gを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 574[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta =$

1.25(9H, s), 1.38(9H, s), 1.80–1.92(1H, m), 2.02–2.16(1H, m), 2.46(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.07–4.15(1H, m), 4.27(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.10(1H, d,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 5.16(1H, d,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 5.55(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.49–6.54(2H, m), 6.91(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, dd,  $J=1.3, 7.7\text{Hz}$ ), 7.31–7.42(10H, m), 9.15(1H, s).

[0217] (実施例109-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-*t*-ブチル-ベンジル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例109-1で得られた化合物1.02g(1.77mmol)を酢酸5mlに溶解し、60°Cで1.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、標記の化合物976mgを淡黄色泡状物として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 556[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta =$

1.22(9H, s), 1.37(9H, s), 2.09–2.20(1H, m), 2.23–2.32(1H, m), 2.86–2.99(2H, m), 4.20–4.27(1H, m), 5.09(1H, d,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 5.13(1H, d,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 5.37(1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 5.42(1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 7.00(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.32–7.39(7H, m), 7.40–7.44(1H, m), 7.57–7.61 (1H, m).

[0218] (実施例109-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-*t*-ブチル-ベンジル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチリックアシッドの合成

実施例109-2で得られた化合物976mg(1.76mmol)をTHF 10mlメタノール10mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え室温で90分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水に溶解し、1mol/l塩酸10mlを加えた。この水層をクロロホルム

で抽出し、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物753mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 466[M+H]^+$

[0219] (実施例109-4) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-*t*-ブチル-ベンジル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-*N*-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例109-3で得られた化合物748mg(1.61mmol)をクロロホルム22mlに溶解し、WSCl塩酸塩462mg(2.42mmol)、HOBt 218mg(1.61mmol)及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン488mg(1.77mmol)を加えて室温で15時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて1mol/l塩酸、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、標記の化合物321mgを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$

1.22(9H,s), 1.33(9H,s), 1.63-1.82(2H,m), 2.56-2.61(2H,m), 3.92-3.98(1H,m), 5.31(2H,s), 6.97(2H,d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.02(1H,d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.14(2H,d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.21-7.37(17H,m), 7.39-7.43(1H,m), 7.53-7.58(1H,m), 10.44(1H,s).

[0220] (実施例109-5) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例109-4で得られた化合物313mg(0.437mmol)を25%トリフルオロ酢酸/クロロホルム3mlに溶解し、室温で7時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムで共沸した。残渣を蒸留水に懸濁し、クロロホルムで洗浄した。水層を濃縮乾固、メタノールで共沸することにより標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩235mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 381[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O): \delta =$

1.24(9H,s), 2.29-2.35(2H,m), 3.19-3.26(2H,m), 3.83(1H,t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.60(2H,d,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 7.20(2H,d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.39(2H,d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.41-7.51(2H,m), 7.70(1H,d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.79(1H,d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

[0221] (実施例110) (S)-2-アミノ-4-(5,6-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.94]の合成

(実施例110-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-アミノ-4,5-ジメチル-フェニルカルバモイル)ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-グルタミン酸ベンジルエステル5.00g(14.8mmol)をクロロホルム50mlに溶解し、WSCl塩酸塩4.26g(22.2mmol)、HOBt 2.20g(16.3mmol)を加え、室温で15分間反応させた。この溶液を4,5-ジメチル-1,2-フェニレンジアミン2.42g(17.8mmol)のクロロホルム50ml溶液に室温で2.5時間かけて滴下した。室温でさらに2日間攪拌を続けた後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標記の化合物3.03gを白色結晶として得た。

MS(Fab,Pos.): m/z= 456[M+H]<sup>+</sup>

[0222] (実施例110-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジメチル-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例110-1で得られた化合物519mg(1.19mmol)をジクロロエタン15mlに溶解し、プロピオンアルデヒド0.083ml(1.25mmol)を加えて室温で15分間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム350mg(1.65mmol)を加えて室温で5分間攪拌した後に1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸5mlに溶解し、60℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物281mgを無色泡状物として得た。

MS(Fab,Pos.): m/z= 480[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): δ =

0.83(1H,t,J=7.3Hz),1.38(9H,s),1.66(2H,sext,J=7.3Hz),2.04-2.17(1H,m),2.23-2.35(1H,m),2.27(3H,s),2.31(3H,s),2.79-2.92(2H,m),4.01(2H,t,J=7.3Hz),4.15-4.22(1H,m),5

.09(1H,d,J=12.5Hz),5.17(1H,d,J=12.5Hz),7.26(1H,s),7.30(1H,s),7.31-7.40(5H,m),7.54(1H,d,J=7.8Hz).

[0223] (実施例110-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジメチル-1-プロピル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例110-2で得られた化合物280mg(0.584mmol)をジオキサン15mlに溶解し、10%パラジウム炭素84mgを加えて室温、水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応終了後セライト濾過によって触媒を除去し、残渣をクロロホルム7mlに溶解し、WSCl塩酸塩167mg(0.872mmol)、HOBt 94.2mg(0.697mmol)及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン161mg(0.585mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物276mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  =  
0.83(1H,t,J=7.3Hz),1.34(9H,s),1.63(2H,sext,J=7.3Hz),1.60-1.71(1H,m),1.72-1.82(1H,m),2.28(3H,s),2.31(3H,s),2.43-2.60(2H,m),3.90-3.97(3H,m),7.02(1H,d,J=8.2Hz),7.21-7.39(17H,m).

[0224] (実施例110-4) (S)-2-アミノ-4-(5,6-ジメチル-1-プロピル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例110-3で得られた化合物276mgを0°Cに冷却し、25%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液2.8mlを加え、室温で10時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで洗浄した。水層を濃縮し、逆相系固相抽出カラムによって精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩57mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z$  = 305[M+H] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- $d_6$ +D $_2$ O):  $\delta$  =  
0.94(1H,t,J=7.3Hz),1.83(2H,sext,J=7.3Hz),2.23-2.30(2H,m),2.39(3H,s),2.41(3H,s),3.13-3.22(2H,m),3.80(1H,t,J=6.6Hz),4.28-4.36(2H,m),7.55(1H,s),7.75(1H,s).

[0225] (実施例111) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイ

ミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.85]の合成

(実施例111-1) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-*t*-ブチル-ベンジル)-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例110-1で得られた化合物500mg(1.10mmol)をジクロロエタン15mlに溶解し、4-*t*-ブチルベンズアルデヒド0.200ml(1.32mmol)を加えて室温で60分間撹拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム346mg(1.63mmol)を加えて室温で16時間撹拌した。反応終了後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸7mlに溶解し、60°Cで2.5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物483mgを無色泡状物として得た。

[0226] (実施例111-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-*t*-ブチル-ベンジル)-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチリックアシッドの合成

実施例111-1で得られた化合物483mg(0.827mmol)をTHF 5ml及びメタノール5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを5付近に調整した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再沈殿し、標記の化合物355mgを白色固体として得た。

(実施例111-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-*t*-ブチル-ベンジル)-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例111-2で得られた化合物352mg(0.712mmol)をクロロホルム10mlに溶解し、WSCl塩酸塩204mg(1.07mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン215mg(0.781mmol)を加えて室温で2日間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物441mgを

白色固体として得た。

[0227] (実施例111-4) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-*t*-ブチル-ベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例111-3で得られた化合物276mgを0°Cに冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2.2mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで洗浄した。水層を濃縮し、逆相系固相抽出カラムによって精製した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩 66.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 409[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O): \delta =$

1.25(9H, s), 2.30-2.37(2H, m), 2.34(3H, s), 2.38(3H, s), 3.25-3.35(2H, m), 3.86(1H, t,  $J=6.6$  Hz), 5.63(2H, s), 7.21(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.39(2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.58(2H, s).

[0228] (実施例112) (S)-2-アミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.95]の合成

(実施例112-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-アミノ-4,5-ジクロロ-フェニルカルバモイル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-グルタミン酸ベンジルエステル2.00g(0.592mmol)をクロロホルム20mlに溶解し、WSCl塩酸塩1.70g(0.888mmol)、HOBt 0.881g(0.651mmol)を加え、室温で15分間反応させた。この溶液を4,5-ジクロロ-1,2-フェニレンジアミン1.26g(0.710mmol)のDMF 20ml溶液に室温で2.5時間かけて滴下した。室温でさらに22時間攪拌を続けた後、溶媒を留去し、クロロホルムに再溶解した後1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標記の化合物1.95gを白色結晶として得た。

[0229] (実施例112-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-プロピルアミノ-4,5-ジクロロ-フェニルカルバモイル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例112-1で得られた化合物500mg(1.01mmol)をジクロロエタン15mlに溶解し、プロピオンアルデヒド0.116ml(1.62mmol)を加えて室温で15分間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム360mg(1.70mmol)を加えて室温で22時間攪拌した。

反応終了後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物373mgを無色泡状物として得た。

(実施例112-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-プロピル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリクアシッド ベンジル エステルの合成

実施例112-2で得られた化合物 373mgを酢酸3.5mlに溶解し、60℃で2日間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にクロロホルムに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物255mgを無色泡状物として得た。

[0230] (実施例112-4) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-プロピル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリクアシッドの合成

実施例112-3で得られた化合物259mg(0.490mmol)をTHF 2.5ml及びメタノール 2.5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液2.5mlを加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水、1mol/l塩酸を加えpHを6付近とし、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物197mgを淡黄色固体として得た。

(実施例112-5) (S)-2-*t*-ブトキシアミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-プロピル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例112-4で得られた化合物197mg(0.458mmol)をクロロホルム6ml に溶解し、WSCl塩酸塩 132mg(0.689mmol)、HOBt 68.0mg(0.503mmol)及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 139mg(0.505mol)を加えて室温で22時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物153mgを白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta =$

0.83(1H,t,J=7.3Hz),1.34(9H,s),1.63(2H,sext,J=7.3Hz),1.60-1.71(1H,m),1.72-1.82(1H,m),2.28(3H,s),2.31(3H,s),2.43-2.60(2H,m),3.90-3.97(3H,m),7.02(1H,d,J=8.2Hz),7.21-7.39(17H,m).

- [0231] (実施例112-6) (S)-2-アミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例112-5で得られた化合物153mg(0.223mmol)を0℃に冷却し、25%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液2.0mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで洗浄した。水層を濃縮し、逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩62.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):m/z= 345,347,349[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =

0.88(3H,t,J=7.3Hz),1.72(2H,sext,J=7.3Hz),2.23-2.35(2H,m),2.87-3.02(2H,m),3.80(2H,t,J=6.6Hz),4.14(2H,t,J=7.3Hz),7.86(1H,s),8.01(1H,s).

- [0232] (実施例113) (S)-2-アミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.96]の合成

(実施例113-1) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-ペンチルアミノ-4,5-ジクロロフェニルカルバモイル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例112-1で得られた化合物 503mg(1.02mmol)をジクロロエタン 15mlに溶解し、プロピオンアルデヒド0.172ml(1.62mmol)を加えて室温で60分間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム360mg(1.70mmol)を加えて室温で18時間攪拌した。反応終了後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物457mgを無色泡状物として得た。

- [0233] (実施例113-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例113-1で得られた化合物 457mgを酢酸 4mlに溶解し、60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にクロロホルムに溶解し、1mol/l



水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物249mgを無色泡状物として得た。

(実施例113-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ブチリックアシッドの合成

実施例113-2で得られた化合物249mg(0.453mmol)をTHF 2.5ml及びメタノール 2.5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 2.5mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水、1mol/l塩酸を加えpHを6付近とし、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物112mgを淡黄色固体として得た。

[0234] (実施例113-4) (S)-2-*t*-ブトキシアミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例113-3で得られた化合物112mg(0.245mmol)をクロロホルム4mlに溶解し、WSCl塩酸塩 70.3mg(0.367mmol)、HOBt 36.4mg(0.269mmol)及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 70.8mg(0.257mmol)を加えて室温で4日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物112mgを白色固体として得た。

[0235] (実施例113-5) (S)-2-アミノ-4-(5,6-ジクロロ-1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例113-4で得られた化合物112mg(0.223mmol)を0℃に冷却し、25%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液1.2mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで洗浄した。水層を濃縮し、逆相系固相抽出カラムによって精製し、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩41.0mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z = 373, 375, 377 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O): \delta =$

0.86(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20-1.37(4H, m), 1.69(2H, quint,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.23-2.35(2H, m), 2.87

-3.01(2H,m), 3.80(2H,t, J=6.6Hz), 4.17(2H, t, J=7.3Hz), 7.87(1H,s), 8.00(1H,s).

[0236] (実施例114) (S)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.97]の合成

(実施例114-1) (S)-2-(N-t-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルメチル-アミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例105-3で得られた化合物798mg(1.65mmol)を4mol/l塩化水素/ジオキサン8mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、蒸留水に溶解した。水層をクロロホルムで洗浄した後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液で中性とし、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで洗浄後、溶媒を留去し、残渣をジクロロエタン 20mlに溶解し、シクロヘキシルカルボアルデヒド0.220ml(1.82mmol)を加えて室温で60分間攪拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム420mg(1.98mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。反応終了後、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層からクロロホルムで抽出し、先の有機層と合わせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をDMF 12mlに溶解し、ジ-tert-ブトキシジカルボネート 396mg(1.82mmol)を加え60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物652mgを無色粘稠液体として得た。

[0237] (実施例114-2) (S)-2-(N-t-ブトキシカルボニル-シクロヘキシルメチル-アミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッドの合成

実施例114-1で得られた化合物 652mg(1.19mmol)をジオキサン30mlに溶解し、10%パラジウム炭素 196mgを加えて室温、水素雰囲気下で2日間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去し、乾燥することにより標記の化合物 507mgを淡紫色粘稠液体として得た。

(実施例114-3) (S)-2-(N-t-ブトキシカルボニルシクロヘキシルメチル-アミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ベンジルオキシブチラミドの合成

実施例114-2で得られた化合物 347mg(0.757mmol)をクロロホルム10mlに溶解し、WSCl塩酸塩 182mg(0.950mmol)及びO-ベンジルヒドロキシルアミン

94mg(0.757mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応終了後、0.1mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物 295mgを白色泡状物として得た。

[0238] (実施例114-4) (S)-2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-4-(1-プロピル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例114-3で得られた化合物 292mg(0.519mmol)をジオキサン10ml及びエタノール 5mlに溶解し、10%パラジウム炭素 90mgを加えて室温で15時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去した。得られた残渣 260mgの内 86.4mg(0.183mmol相当)を4mol/l塩化水素/ジオキサン 1.0mlに溶解し、室温で45分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩 66.6mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z = 373[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =

0.94(3H, t, J=7.3Hz), 0.95-1.02(2H, m), 1.12-1.27(3H, m), 1.60-1.88(8H, m), 2.32-2.40(1H, m), 2.40-2.49(1H, m), 2.65(1H, dd, J=12.2, 7.1Hz), 2.82(1H, dd, J=12.2, 6.6Hz), 3.18-3.22(2H, m), 3.79-3.83(1H, m), 4.33(2H, J, t=7.3Hz), 7.51-7.55(2H, m), 7.76(2H, m), 7.90(2H, m).

[0239] (実施例115) (S)-2-アミノ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メトキシベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.98]の合成

(実施例115-1) (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例105-1で得られた化合物 502mg(1.18mmol)をDMF 10mlに溶解し、炭酸カリウム174mg(1.26mmol)及びペンタフルオロベンジルブロマイド 0.230ml(1.53mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解して0.1mol/l塩酸及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を

留去した。得られた残渣に酢酸10mlを加え60℃で22時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物578mgを無色泡状物として得た。

[0240] (実施例115-2) (S)-2-アミノ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メトキシ-ベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例108-1で得られた化合物578mg(0.980mmol)をTHF 6ml及びメタノール6mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 6mlを加えて室温で4.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを5-6に調整し、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去、減圧乾燥して中間体カルボン酸 517mgを得た。このうち309mgをクロロホルム6ml に溶解し、WSCI塩酸塩 187mg(0.977mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 178mg(0.646mmol)を加えて室温で15時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物124mgを白色固体として得た。

[0241] (実施例115-3) (S)-2-アミノ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-メトキシ-ベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミドの合成

実施例115-2で得られた化合物124mg(0.291mmol) を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールを加え、ヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)で精製することにより、標記の化合物の塩酸塩 33.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z=427[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =

2.33(2H, m), 3.20(2H, t, J=7.5Hz), 3.83(1H, t, J=6.8Hz), 4.06(3H, s), 5.75(2H, s), 7.46-7.54(2H, m), 7.73(1H, d, J=7.6Hz), 7.77(1H, d, J=7.6Hz).

[0242] (実施例116) (S)-2-アミノ-3-(4-プロポキシフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[

化合物No.49]の合成

(実施例116-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-プロポキシフェニル)プロピオン酸 メチル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-チロシンメチルエステル 509mg(1.71mmol)をTHF 15mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%) 74mg(1.85mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。ここに1-ヨードプロパン 0.700ml(5.23mmol)を加え、60℃で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに懸濁した後、0.5mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物279mgを白色固体として得た。

[0243] (実施例116-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-プロポキシフェニル)-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例116-1で得られた化合物279mg(0.828mmol)をTHF 2.8ml及びメタノール 2.8mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 2.8mlを加えて室温で27時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを2〜3に調整した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をクロロホルム8mlに溶解し、WSCl塩酸塩 234mg(1.22mmol)、HOBt 132mg(0.977mmol)及びO-トリチルヒドロキシルアミン 236mg(0.857mmol)を加えて室温で3日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物285mgを白色固体として得た。

(実施例116-3) (S)-2-アミノ-3-(4プロポキシフェニル)-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例116-2で得られた化合物137mg(0.236mmol)を0℃に冷却し、25%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液1.4mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水を加え、クロロホルムで洗浄した。水層を濃縮して乾燥することにより、標記の化合物のトリフルオロ酢酸塩78mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z = 239[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O): \delta =$

0.97(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.71(2H, sext,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.89(1H, dd,  $J=13.7, 6.9\text{Hz}$ ), 2.95(1H, dd,  $J=13.7, 7.5\text{Hz}$ ), 3.65–3.70(1H, m), 3.90(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.89(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.11(2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ).

[0244] (実施例117) (S)-2-アミノ-3-[4-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.99]の合成

(実施例117-1) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)フェニル]プロピオン酸 メチル エステル合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-チロシンメチルエステル 513mg(1.72mmol)をTHF 15mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%) 74mg(1.85mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。ここに4-*t*-ブチルベンジルブロマイド 0.370ml(2.06mmol)を加え、60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに懸濁した後、0.1mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物659mgを白色固体として得た。

[0245] (実施例117-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)フェニル]-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例117-1で得られた化合物615mg(1.49mmol)をTHF 6.5ml及びメタノール6.5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 6.5mlを加えて室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを3–4に調整した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をクロロホルム10mlに溶解し、WSCl塩酸塩 428mg(2.23mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 410mg(1.49mmol)を加えて室温で3日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物410mgを白色固体として得た。

[0246] (実施例117-3) (S)-2-アミノ-3-[4-(4-*t*-ブチルベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロ

## キシプロピオンアミドの合成

実施例117-2で得られた化合物193mg(0.282mmol)を0°Cに冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2ml及びクロロホルム1mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールを加え、ヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮して乾燥後クロロホルム/ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩83.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z = 343[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ =

1.28(9H, s), 2.90(1H, dd, J=6.7, 13.9Hz), 2.96(1H, dd, J=7.3, 13.9Hz), 3.70(1H, dd, J=6.7, 7.3Hz), 6.97(1H, d, J=8.7Hz), 7.13(1H, d, J=8.7Hz), 7.37(1H, d, J=8.5Hz), 7.41(1H, d, J=8.5Hz).

[0247] (実施例118) (S)-2-アミノ-3-[4-(2-フェニルベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.100]の合成

(実施例118-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(2-フェニルベンジルオキシ)フェニル]プロピオン酸 メチル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-チロシンメチルエステル 503mg(1.69mmol)をTHF 15mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%) 74mg(1.85mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。ここに2-フェニルベンジルブロマイド 0.368ml(1.41mmol)を加え、60°Cで18時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに懸濁した後、0.1mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物648mgを無色粘稠液体として得た。

[0248] (実施例118-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(2-フェニルベンジルオキシ)フェニル]-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例118-1で得られた化合物648mg(1.47mmol)をTHF 6.5ml及びメタノール6.5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 6.5mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを3-4に調整した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣

をクロロホルム12mlに溶解し、WSCl塩酸塩 437mg(2.28mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 422mg(1.53mmol)を加えて室温で3日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物821mgを白色固体として得た。

[0249] (実施例118-3) (S)-2-アミノ-3-[4-(2-フェニルベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例118-2で得られた化合物154mg(0.218mmol)をクロロホルム0.5mlに溶解して0°Cに冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩 77.2mgを白色固体として得た。

。

MS(Fab, Pos.): m/z = 363[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =

2.90(1H, dd, J=6.6, 13.7Hz), 2.96(1H, dd, J=7.6, 13.9Hz), 3.68-3.73(1H, m), 6.83(1H, d, J=8.7Hz), 7.10(1H, d, J=8.7Hz), 7.34(1H, d, J=7.5Hz), 7.37-7.48(5H, m), 7.59(1H, d, J=7.5Hz).

[0250] (実施例119) (S)-2-アミノ-3-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.101]の合成

(実施例119-1) (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]プロピオン酸 メチル エステル合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-チロシンメチルエステル 257mg(0.865 mmol)をTHF 7.5mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%) 37mg(0.925mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。ここに4-ニトロベンジルブロマイド 217mg(1.04mmol)を加え、室温で11時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに懸濁した後、0.1mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物288mgを白色固体として得た。



[0251] (実施例119-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例119-1で得られた化合物288mg(0.669mmol)をTHF 3.5ml及びメタノール 3.5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 3.5mlを加えて室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを3〜4に調整した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、カルボン酸を得た。これをクロロホルム7.5mlに溶解し、WSCl塩酸塩 172mg(0.898mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 181mg(0.657mmol)を加えて室温で2日間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物344mgを白色固体として得た。

[0252] (実施例119-3) (S)-2-アミノ-3-[4-(4-ニトロベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例119-2で得られた化合物337mg(0.500mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3.3mlを加え、室温で2.5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールを加え、ヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮して乾燥後クロロホルム/ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩 129mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z=332[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =

2.91(1H, dd, J=13.7, 6.6Hz), 2.97(1H, dd, J=13.7, 7.6Hz), 3.71(1H, t, J=7.1Hz), 5.26(2H, s), 7.00(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 8.26(2H, d, J=8.8Hz).

[0253] (実施例120) (S)-2-アミノ-3-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.102]の合成

(実施例120-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]プロピオン酸 メチル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-チロシンメチルエステル 500mg(1.68mmol)をTHF 10mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%) 74mg(1.85mmol)を加え、室温で60分間攪拌した。ここに2,4-ジフルオロベンジルブロマイド0.256ml(2.02mmol)を加え、室温で25時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに懸濁した後、0.1mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物632mgを白色泡状物として得た。

[0254] (実施例120-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例120-1で得られた化合物632mg(1.50mmol)をTHF 6ml及びメタノール6mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 6mlを加えて室温で7時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを3〜4に調整した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残渣をクロロホルム10mlに溶解し、WSCl塩酸塩 430mg(2.25mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 453mg(1.65mmol)を加えて室温で3日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物626mgを白色固体として得た。

[0255] (実施例120-3) (S)-2-アミノ-3-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例120-2で得られた化合物306mg(0.416mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、反応終了後、溶媒を留去し、メタノールを加え、ヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮して乾燥後クロロホルム/ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩 125mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z=323[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ

2.91(1H, dd, J=13.7, 6.7Hz), 2.98(1H, dd, J=13.7, 7.5Hz), 3.72(1H, t, J=7.2Hz), 5.07(2H, s),

7.00(2H,d,J=8.7Hz),7.11-7.20(1H,m),7.16(2H,d,J=8.7Hz),7.27-7.32(1H,m),7.59-7.64(1H,m).

[0256] (実施例121) (S)-2-アミノ-3-[4-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.103]の合成

(実施例121-1) (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル]プロピオン酸 メチル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-チロシンメチルエステル 255mg(0.858mmol)をTHF 5mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%)37mg(0.925mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。ここに4-シアノベンジルブロマイド 197mg(1.03mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムに懸濁した後、0.1mol/l塩酸、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物329mgを白色固体として得た。

[0257] (実施例121-2) (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル]-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例121-1で得られた化合物329mg(0.802mmol)をTHF 3ml及びメタノール3mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 3mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを3-4に調整した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、カルボン酸を得た。これをクロロホルム6ml に溶解し、WSCl塩酸塩 222mg(1.16mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 234mg(0.850mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物246mgを白色固体として得た。

[0258] (実施例121-3) (S)-2-アミノ-3-[4-(4-シアノベンジルオキシ)フェニル]-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例121-2で得られた化合物151mg(0.231mmol) を0℃に冷却し、4mol/l塩化水

素/ジオキサン溶液1.5mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールを加え、ヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮して乾燥後クロロホルム/ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩 69.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z = 312[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ =

2.91(1H, dd, J=13.9, 6.7Hz), 2.97(1H, dd, J=13.9, 7.5Hz), 3.71(1H, t, J=7.0Hz), 5.20(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.7Hz), 7.15(2H, d, J=8.7Hz), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.88(2H, d, J=8.5Hz).

[0259] (実施例122) (S)-2-アミノ-3-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.104]の合成

(実施例122-1) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸 ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>ε</sup>-Boc-トリプトファンベンジルエステル 504mg(1.28mmol)をTHF 15mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%)56mg(1.4mmol)を加えて60℃で10分間攪拌した。ここにペンタフルオロベンジルブロマイド0.230ml(1.54mmol)を加えて室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、クロロホルムを加えて0.1mol/l塩酸及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物615mgを無色粘稠液体として得た。

[0260] (実施例122-2) (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-インドール-3-イル)-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例122-1で得られた化合物615mg(1.07mmol)をTHF 6.2ml及びメタノール6.2mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 6.2mlを加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを3-4に調整し、析出した固体を濾取した。これをクロロホルム10mlに溶解し、WSCI塩酸塩 289mg(1.51mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 306mg(1.11mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エ

チル)によって精製し、標記の化合物602mgを白色固体として得た。

- [0261] (実施例122-3) (S)-2-アミノ-3-(1-ペンタフルオロフェニルメチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例122-2で得られた化合物196mg(0.264mmol)を0°Cに冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2mlを加え、0°Cで3.5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/水)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩98.8mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z = 400[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ =

3.06(1H, dd, J=7.6, 14.5Hz), 3.15(1H, dd, J=6.7, 14.5Hz), 3.75(1H, dd, J=6.7, 7.6Hz), 5.49(2H, s), 7.09-7.13(1H, m), 7.23-7.29(1H, m), 7.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.65(1H, d, J=7.9Hz).

- [0262] (実施例123) (RS)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.105]の合成

(実施例123-1) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸 ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>o</sup>-Boc-トリプトファンベンジルエステル 495mg(1.28mmol)をTHF 20mlに溶解し、1-ヨードペンタン1mlを加えた後、水素化ナトリウム(60%) 48mg(1.2mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。反応終了後、濃縮し、クロロホルムを加えて0.1mol/l塩酸及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物243mgを無色粘稠液体として得た。

- [0263] (実施例123-2) (RS)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例123-1で得られた化合物243mg(0.523mmol)をTHF 2.5ml及びメタノール 2.5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 2.5mlを加えて室温で4時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを3-4に調整した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をクロロホルム4mlに溶解し、WSCl塩酸塩 159mg(0.830mmol)、及びO-トリチルヒドロ

キシルアミン 166mg(0.602mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物166mgを白色固体として得た。

[0264] (実施例123-3) (RS)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例123-2で得られた化合物148mg(0.234mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.5mlを加え、0℃で3.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールを加え、ヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮して乾燥後クロロホルム/ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩 77.0mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z = 290[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =

0.85(3H, td, J=7.2, 3.8Hz), 1.19-1.43(4H, m), 1.73(2H, quint, J=7.3Hz), 3.07(1H, dd, J=14.5, 7.2Hz), 3.18(1H, dd, J=14.5, 7.2Hz), 3.76(1H, t, J=7.2Hz), 7.06(1H, t, J=7.9Hz), 7.17(1H, t, J=7.9Hz), 7.20(1H, s), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.63(1H, d, J=8.0Hz).

[0265] (実施例124) (RS)-2-アミノ-3-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.106]の合成

(実施例124-1) (RS)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸 ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-トリプトファンベンジルエステル 251mg(0.636mmol)をTHF 5mlに溶解し、4-*t*-ブチルベンジルブロマイド0.140mlを加えた後、水素化ナトリウム(60%)24mg(0.60mmol)を加えて室温で18時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、クロロホルムを加えて0.1mol/l塩酸及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物218mgを無色粘稠液体として得た。

[0266] (実施例124-2) (RS)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-トリチルオキシプロピオンアミド

実施例124-1で得られた化合物205mg(0.379mmol)をTHF 2ml及びメタノール2mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 2mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを3〜4に調整した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をクロロホルム4mlに溶解し、WSCl塩酸塩 118mg(0.616mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 125mg(0.453mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物153mgを白色固体として得た。

[0267] (実施例124-3) (RS)-2-アミノ-3-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例124-2で得られた化合物153mg(0.216mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.5mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールを加え、ヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮して乾燥後クロロホルム/ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩 65.8mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z = 366 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O): \delta =$

1.23(9H, s), 3.10(1H, dd,  $J=14.5, 7.2\text{Hz}$ ), 3.18(1H, dd,  $J=14.5, 7.0\text{Hz}$ ), 3.79(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.36(2H, s), 7.06(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.11-7.20(3H, m), 7.29-7.35(3H, m), 7.42(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

[0268] (実施例125) (RS)-2-アミノ-3-[1-(4-シアノベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.107]の合成

(実施例125-1) (RS)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(4-シアノベンジル)-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸 ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>o</sup>-Boc-トリプトファンベンジルエステル 507mg(1.29mmol)をTHF 5mlに溶解し、4-シアノベンジルブロマイド 298mg(1.52mmol)を加えた後、水素化ナトリウム (60%)50mg(1.25mmol)を加えて室温で18時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、クロロ

ホルムを加えて0.1mol/l塩酸及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物517mgを無色粘稠液体として得た。

[0269] (実施例125-2) (RS)-2-*t*-ブトキシアミノ-3-[1-(4-シアノベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例125-1で得られた化合物517mg(1.02 mmol)をTHF 5ml及びメタノール5mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 5mlを加えて室温で4.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを3〜4に調整した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をクロロホルム7mlに溶解し、WSCl塩酸塩 251mg(1.31mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 264mg(0.959mmol)を加えて室温で2日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物416mgを白色固体として得た。

[0270] (実施例125-3) (RS)-2-アミノ-3-[1-(4-シアノベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例125-2で得られた化合物209mg(0.309mmol)を0°Cに冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2mlを加え、0°Cで2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールを加え、ヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮して乾燥後クロロホルム/ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩 97.8mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):m/z= 336[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =

3.12(1H,dd,J=14.7,7.2Hz),3.19(1H,dd,J=14.7,7.3Hz),3.80(1H,t,J=7.2Hz),5.50(2H,s),7.09(1H,t,J=7.6Hz),7.14(1H,t,J=7.6Hz),7.30-7.39(4H,m),7.68(1H,d,J=7.8Hz),7.76(2H,d,J=8.6Hz).

[0271] (実施例126) (RS)-2-アミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.108]の合成



(実施例126-1) (RS)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1*H*-インドール-3-イル]プロピオン酸 ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-トリプトファンベンジルエステル 502mg(1.27mmol)をTHF 10mlに溶解し、3,4-ジフルオロベンジルブロマイド0.196ml(1.52mmol)を加えた後、水素化ナトリウム(60%)50mg(1.25mmol)を加えて室温で20時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、クロロホルムを加えて0.3mol/l塩酸及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物416mgを無色粘稠液体として得た。

[0272] (実施例126-2) (RS)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1*H*-インドール-3-イル]-*N*-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例126-1で得られた化合物416mg(0.800 mmol)をTHF 4ml及びメタノール4mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液 4mlを加えて室温で4.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、1mol/l塩酸によってpHを2-3に調整した。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をクロロホルム8mlに溶解し、WSCl塩酸塩 264mg(1.38mmol)、及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 306mg(1.11mmol)を加えて室温で11時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物350mgを白色固体として得た。

[0273] (実施例126-3) (RS)-2-アミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1*H*-インドール-3-イル]-*N*-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例126-2で得られた化合物200mg(0.291mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2mlを加え、0℃で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールを加え、ヘキサンで洗浄した。メタノール層を濃縮して乾燥後クロロホルム/ヘキサンで洗浄することにより、標記の化合物の塩酸塩99.1mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z = 345 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O): \delta =$

3.10(1H,dd,J=14.5,7.2Hz),3.20(1H,dd,J=14.5,7.2Hz),3.79(1H,t,J=7.2Hz),5.38(2H,s),  
7.05-7.12(2H,m),7.15(1H,td,J=8.1,1.1Hz),7.25-7.31(1H,m),7.33-7.41(3H,m),7.67(1  
H,d,J=7.6Hz).

[0274] (実施例127) (S)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシブ  
ロピオンアミド[化合物No.109]の合成

(実施例127-1) (S)-2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール  
-3-イル)プロピオン酸 ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>ε</sup>-Boc-トリプトファンベンジルエステル4.10g(10.4mmol)を無水THF 82mlに  
溶解しヨードペンタン 8.2mlを加えた。ここに炭酸セシウム2.03g(6.24 mmol)を加え、  
室温で24時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンを加えてpHを約3に調  
整した塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)に  
よって精製し、目的の化合物 752.6mgを無色粘稠油状物として得た。

[0275] (実施例127-2) (S)-2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール  
-3-イル)プロピオン酸の合成

実施例127-1で得られた化合物 1.84g(3.96mmol)をジオキサン 90mlに溶解し、10%  
パラジウム炭素 368mgを加え、水素雰囲気下で2時間攪拌した。反応終了後、セライ  
ト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥することにより目的の化合物  
1.56gを無色粘稠液体として得た。

(実施例127-3) (S)-2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール  
-3-イル)-N-ベンジルオキシプロピオンアミドの合成

O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩410mg(2.46mmol)をクロロホルム9mlに懸濁し、  
1mol/l水酸化ナトリウム水溶液3mlを加えて激しく攪拌した。これを分液し、有機層を  
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

ここに実施例127-2で得られた化合物770mg(2.05mmol)をクロロホルム8mlに溶解し  
、WSCl塩酸塩615mg(3.21mmol)及びHOBt 304mg(2.25mmol)を加えた溶液に先に調  
整したO-ベンジルヒドロキシルアミン/クロロホルム溶液を加え、室温で6時間攪拌し  
た。反応終了後、クロロホルムを加え、0.1mol/l塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した

。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、目的の化合物 678mgを無色固体として得た。

[0276] (実施例127-4) (S)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミドの合成

実施例127-3で得られた化合物114mg(0.239mmol)をジオキサン5.5mlに溶解し、10%パラジウム炭素55mgを加えて水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥することにより目的の化合物95.3mgを無色粘稠液体として得た。これを氷冷下、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1mlを加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒、塩酸を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製した後、0.5mol/l塩酸水溶液0.5mlに懸濁し、濃縮し、減圧乾燥することにより目的の化合物の塩酸塩62.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):m/z= 290[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =  
0.85(3H,td,J=7.2,3.8Hz),1.19-1.43(4H,m),1.73(2H,quint,J=7.3Hz),3.07(1H,dd,J=14.5,7.2Hz),3.18(1H,dd,J=14.5,7.2Hz),3.76(1H,t,J=7.2Hz),7.06(1H,t,J=7.9Hz),7.17(1H,t,J=7.9Hz),7.20(1H,s),7.44(1H,d,J=8.0Hz),7.63(1H,d,J=8.0Hz).

[0277] (実施例128) (R)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.110]の合成

(実施例128-1) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸 ベンジル エステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-D-トリプトファン 3.00g(9.86mmol)をDMF 60mlに溶解し、炭酸セシウム1.77g(5.42mmol)、及びベンジルブロマイド1.17ml(9.86mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、DMFを留去し、残渣をトルエン/酢酸エチルに懸濁した後、蒸留水、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、目的の化合物3.50gを白色固体として得た。

[0278] (実施例128-2) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール

-3-イル)プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

実施例128-1で得た化合物2.50g(6.34mmol)をアセトン50mlに溶解しヨードペンタン10mlを加えた。ここに炭酸セシウム1.14g(3.49mmol)を加え、60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 1.11gを無色粘稠油状物として得た。

(実施例128-3) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸の合成

実施例128-2で得られた化合物 1.11g(2.38mmol)をジオキサン 56mlに溶解し、10%パラジウム炭素 222mgを加え、水素雰囲気下で2時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥することにより目的の化合物 1.56gを淡紫色固体として得た。

[0279] (実施例128-4) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)-N-ベンジルオキシプロピオンアミドの合成

実施例128-3で得られた化合物870mg(2.25mmol)をクロロホルム17.4mlに溶解し、WSCI塩酸塩647mg(3.38mmol)及びHOBt 334mg(2.48mmol)を加えた溶液にO-ベンジルヒドロキシルアミン291mg(2.36mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.1mol/l塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 702mgを無色泡状物として得た。

[0280] (実施例128-5) (R)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(1-ペンチル-1H-インドール-3-イル)プロピオンアミドの合成

実施例128-4で得られた化合物680mg(1.42mmol)をジオキサン35mlに溶解し、10%パラジウム炭素350mgを加えて水素雰囲気下、室温で19時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。これに氷冷下、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液5.5mlを加え、氷冷下で4時間攪拌した。反応終了

後、溶媒、塩酸を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール)によって精製した後、0.5mol/l塩酸水溶液0.5mlに懸濁し、濃縮し、減圧乾燥することにより目的の化合物(塩酸塩) 349mgを淡紫色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):m/z= 290[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =

0.85(3H,td,J=7.2,3.8Hz),1.19-1.43(4H,m),1.73(2H,quint,J=7.3Hz),3.07(1H,dd,J=14.5,7.2Hz),3.18(1H,dd,J=14.5,7.2Hz),3.76(1H,t,J=7.2Hz),7.06(1H,t,J=7.9Hz),7.17(1H,t,J=7.9Hz),7.20(1H,s),7.44(1H,d,J=8.0Hz),7.63(1H,d,J=8.0Hz).

[0281] (実施例129) メイラード反応阻害作用

本実施例では、試験化合物として、前記実施例にて製造した化合物、及び市販物質であるアルギニンヒドロキサメート[化合物No.111]、チロシンヒドロキサメート[化合物No.112]、及びトリプトファンヒドロキサメート[化合物No.113]を用いてメイラード反応阻害作用を調べた。

すなわち、リゾチーム10mg/mL、フルクトース200mM及び該試験化合物を各々0.1, 0.3, 1, 3mMになるように0.4mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)に溶解し、37℃で4日間インキュベートした。該インキュベーション後、サンプルをSDS-PAGEに供し、Coomassie Brilliant Blue R-250で染色後、デンスitomーターにて形成された二量体を定量した。フルクトース及び試験化合物非存在下の二量体量をブランクに、試験化合物非存在下の二量体量を100%として、試験化合物の二量体形成阻害率を求めメイラード反応阻害活性とした。その結果を表1及び2に示す。該表に示されるように、いずれの試験化合物もすぐれたメイラード反応阻害作用を示した。

[0282] [表1]

表 1

試験化合物	メイラード反応阻害活性 (%)			
	試験化合物濃度			
	3 mM	1 mM	0.3 mM	0.1 mM
2	100	100	100	86
5	97	35	5	-3
6	100	103	97	49
7	72	13	-4	-3
15	98	43	-2	-12
16	98	71	11	-7
19	101	95	54	10
25	100	40	6	7
26	100	68	17	11
27	100	32	7	1
28	100	100	100	100
30	92	80	74	56
31	100	100	72	29
32	102	89	50	23
33	102	98	93	57
34	102	102	98	37
36	102	69	33	15
37	94	35	16	1
38	100	100	100	100
40	100	96	49	37
71	99	98	97	71
72	101	100	94	53
73	100	98	98	94

[0283] [表2]

表 2

試験化合物	メイラード反応阻害活性 (%)			
	試験化合物濃度			
	3 mM	1 mM	0.3 mM	0.1 mM
74	100	101	99	98
75	100	100	100	82
76	98	95	65	13
85	98	98	100	99
94	102	100	83	12
95	108	107	106	102
96	104	104	103	99
97	98	98	98	96
99	101	99	95	95
100	97	96	96	93
101	98	102	102	102
102	95	94	88	78
103	97	100	95	89
104	100	94	97	95
105	98	98	97	95
106	95	97	95	94
107	101	101	100	101
108	104	104	103	102
109	103	104	105	104
110	101	101	103	96
111	98	75	17	10
112	101	99	61	24
113	102	99	76	42
アミノグアニジン	26	7	-5	-3

## [0284] (実施例130) メチルグリオキサル・トラップ活性試験

メチルグリオキサル0.02mMと試験化合物0.2mMをPBS0.2mL中で37℃、30分間インキュベートした。その後、インキュベーションサンプル10 $\mu$ Lに対し当量の5mM DMB (1,2-diamino-4,5-methylenedioxy benzene) 溶液を加え、さらに4℃で7時間イン

キュベートして残存するメチルグリオキサールをDMBと反応させた。反応終了後、0.4Mリン酸緩衝液(pH7.2)を加えて中和し、HPLCにてメチルグリオキサール-DMB修飾体を定量した。

HPLCはYMC-Pack Pro C18カラム(φ 4.6mm x 150mm)、移動層として5mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)・25%アセトニトリル、流速0.7mL/minを用い、Ex352nm、Em385nmで蛍光強度を測定した。

試験化合物非存在下における全メチルグリオキサール-DMB修飾体の定量値を基に、試験化合物によってトラップされたメチルグリオキサールの割合を%トラップ活性として算出した。

その結果を表3に示す。表3に示されるように、いずれの試験化合物もすぐれたメチルグリオキサール・トラップ活性を示した。

[0285] [表3]

表 3

試験化合物	メチルグリオキサール・トラップ活性 (%トラップ)
9 5	8 4 . 2 ± 0 . 6
1 0 4	8 1 . 9 ± 2 . 1
1 0 5	9 3 . 3 ± 0 . 8
1 0 7	8 7 . 3 ± 0 . 5
1 1 1	7 7 . 6 ± 0 . 5
1 1 2	7 4 . 4 ± 2 . 7
1 1 3	9 6 . 2 ± 0 . 7
アミノグアニジン	5 2 . 8 ± 1 . 5

[0286] (実施例131) グリオキサール・トラップ活性試験

グリオキサール0.02mMと試験化合物0.2mMをPBS0.2mL中で37℃、30分間インキュベートした。その後、インキュベーションサンプル10μLに対し当量の5mM DMB(1,2-diamino-4,5-methylenedioxy benzene)溶液を加え、さらに4℃で7時間インキュベートして残存するメチルグリオキサールをDMBと反応させた。反応終了後、0.4Mリン



酸緩衝液(pH7.2)を加えて中和し、HPLCにてグリオキサール-DMB修飾体を定量した。

HPLCはYMC-Pack Pro C18カラム(φ 4.6mm x 150mm)、移動層として5mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)・25%アセトニトリル、流速0.7mL/minを用い、Ex352nm、Em385nmで蛍光強度を測定した。

試験化合物非存在下における全グリオキサール-DMB修飾体の定量値を基に、試験化合物によってトラップされたグリオキサールの割合を%トラップ活性として算出した。その結果を表4に示す。表4に示されるように、いずれの試験化合物もすぐれたグリオキサール・トラップ活性を示した。

[0287] [表4]

表 4

試験化合物	グリオキサール・トラップ活性 (%トラップ)
9 5	6 5 . 7 ± 2 . 2
1 0 4	6 6 . 5 ± 2 . 4
1 0 5	6 9 . 7 ± 1 . 1
1 0 7	6 9 . 8 ± 1 . 2
1 1 1	7 5 . 2 ± 1 . 3
1 1 2	6 7 . 8 ± 1 . 2
1 1 3	7 5 . 9 ± 0 . 9
アミノグアニジン	3 2 . 9 ± 3 . 8

[0288] (実施例132) (R)-2-アミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.114]の合成

(実施例132-1) (R)-2-(ヒドロキシカルボニルアミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

実施例128-1で得られた化合物300mg(0.761mmol)をアセトン6mlに溶解し、3,4-ジフルオロベンジルプロマイド0.0967ml(0.913mmol)及び炭酸セシウム136mg(0.419mmol)を加えて55℃で24時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、ク

クロロホルムを加えて蒸留水、及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物209mgを無色油状物として得た。

[0289] (実施例132-2) (R)-2-*t*-ブトキシアミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1*H*-インドール-3-イル]-*N*-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例132-1で得られた化合物203mg(0.390mmol)をジオキサン10mlに溶解し、10%パラジウム炭素20mgを加えて水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム6mlに溶解し、WSCl塩酸塩 112mg(0.585mmol)、HOBT 55.3mg(0.409mmol)、及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 113mg(0.410mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて塩酸、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物160mgを淡黄色泡状物として得た。

[0290] (実施例132-3) (R)-2-アミノ-3-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-1*H*-インドール-3-イル]-*N*-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.114]の合成

実施例132-2で得られた化合物160mg(0.233mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン1.6mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をメタノールに溶解した。このメタノール層をヘキサンで洗浄し、メタノールを留去した。得られた固体を更にヘキサンで洗浄し、真空乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩77.8mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 346[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

3.11(1H,dd, $J=7.3, 14.7\text{Hz}$ ), 3.20(1H,dd, $J=7.3, 14.7\text{Hz}$ ), 3.79(1H,t, $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.37(2H,s), 7.06-7.14(2H,m), 7.15(1H,dt, $J=1.2, 7.1\text{Hz}$ ), 7.27(1H,ddd, $J=2.2, 7.8, 11.4\text{Hz}$ ), 7.32-7.41(3H,m), 7.67(1H,d, $J=7.8\text{Hz}$ ).

[0291] (実施例133) (R)-2-アミノ-3-(1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.115]の合成

(実施例133-1) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)プロピオン酸ベンジルエステルの合成

実施例128-1で得られた化合物2.00g(5.07mmol)をアセトン40mlに溶解し、ヨードメタン1.89ml及び炭酸セシウム909mg(2.78mmol)を加えて50℃で48時間撹拌した。反応終了後、析出物を濾過により除去して溶媒を留去し、トルエン／酢酸エチルを加えて蒸留水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物460mgを無色油状物として得た。

[0292] (実施例133-2) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-ベンジルオキシプロピオンアミドの合成

実施例133-1で得られた化合物460mg(1.13mmol)をDME 25mlに溶解し、10%パラジウム炭素90mgを加えて水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム10mlに溶解し、WSCl塩酸塩 324mg(1.69mmol)及び*O*-ベンジルヒドロキシルアミン 143mg(1.19mmol)を加え、室温で16時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて塩酸、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物257mgを白色固体として得た。

[0293] (実施例133-3) (R)-2-アミノ-3-(1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.115]の合成

実施例133-2で得られた化合物257mg(0.607mmol)をDME 13mlに溶解し、10%パラジウム炭素 120mgを加えて水素雰囲気下室温で24時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去した。残渣を真空乾燥し、これを0℃に冷却し、4mol/l塩化水素／ジオキサン2.3mlを加えて室温で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、メタノールで共沸後、真空乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩156mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 234[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

3.08(1H,dd,J=7.5,14.5Hz),3.17(1H,dd,J=6.6,14.5Hz),3.74(3H,s),3.72-3.77(1H,m),7.08(1H,dd,J=7.2,7.8Hz),7.17(1H,s),7.19(1H,dd,J=7.2,8.2Hz),7.42(1H,d,J=8.2Hz),7.65(1H,d,J=7.8Hz).

[0294] (実施例134) (R)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.116]の合成

(実施例134-1) (R)-4-(2-アミノフェニルカルバモイル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノブチリクアシッドベンジルエステルの合成

市販のBoc-D-グルタミン酸ベンジルエステル2.50g(7.41mmol)をクロロホルム25mlに溶解し、WSCl塩酸塩2.13g(11.1mmol)、HOBt 1.10g(8.14mmol)を加え、室温で5分間放置した。これを1,2-フェニレンジアミン 0.962g(8.89mmol)のクロロホルム25ml溶液の中に2時間かけて滴下し、その後室温で18時間攪拌した。反応終了後クロロホルムを追加し、塩酸、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、ヘキサン/酢酸エチルから再結晶し、標記の化合物1.96gを白色結晶として得た。

[0295] (実施例134-2) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリクアシッドベンジルエステルの合成

実施例134-1で得られた化合物298mg(0.697mmol)をジクロロエタン9mlに溶解し、シクロヘキサンカルボアルデヒド0.094ml(0.772mmol)を加え、室温で50分間攪拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム223mg(1.05mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸4mlに溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物247mgを白色固体として得た。

[0296] (実施例134-3) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例134-2で得られた化合物228mg(0.450mmol)をジオキサン10mlに溶解し、10%

パラジウム炭素46mgを加えて水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム6mlに溶解し、WSCl塩酸塩 129mg(0.674mmol)、HOBt 60.8mg(0.450mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 130mg(0.472mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて塩酸、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物169mgを淡黄色泡状物として得た。

[0297] (実施例134-4) (R)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.116]の合成

実施例134-3で得られた化合物169mg(0.251mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン1.7mlを加えて室温で5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をメタノールに溶解した。このメタノール層をヘキサンで洗浄し、メタノールを留去した。得られた固体を更にヘキサンで洗浄し、真空乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩81.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 331 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta =$

1.08-1.22(5H, m), 1.53-1.72(5H, m), 1.85-1.95(1H, m), 2.32-2.38(2H, m), 3.23(1H, dd,  $J=8.3, 16.4\text{Hz}$ ), 3.31(1H, dd,  $J=8.3, 16.4\text{Hz}$ ), 3.26-3.48(2H, m), 3.85-3.89(1H, m), 4.26(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.55-7.60(2H, m), 7.78-7.83(1H, m), 7.95-7.98(1H, m).

[0298] (実施例135) (R)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.117]の合成

(実施例135-1) (R)-4-(2-アミノ-4,5-ジメチル-フェニルカルバモイル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノブチリックアシッドベンジルエステルの合成

市販のBoc-D-グルタミン酸ベンジルエステル2.50g(7.41mmol)をクロロホルム25mlに溶解し、WSCl塩酸塩2.13g(12.1mmol)、HOBt 1.10g(8.14mmol)を加え、室温で5分間放置した。これを4,5-ジメチル-1,2-フェニレンジアミン 1.21g(8.89mmol)のクロロホルム25ml溶液の中に2時間かけて滴下し、その後室温で2日間撹拌した。反応終了

後クロロホルムを追加し、塩酸、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物1.96gを白色固体として得た。

- [0299] (実施例135-2) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例135-1で得られた化合物100mg(0.220mmol)をアセトニトリル3mlに溶解し、シクロヘキサンカルボアルデヒド0.029ml(0.242mmol)を加え、室温で60分間攪拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム69.9mg(0.330mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸1mlに溶解し、55℃で2.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物51.8mgを白色固体として得た。

- [0300] (実施例135-3) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例135-2で得られた化合物227mg(0.425mmol)をジオキサン10mlに溶解し、10%パラジウム炭素46mgを加えて水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム6mlに溶解し、WSCl塩酸塩 122mg(0.637mmol)、HOBt 57.4mg(0.425mmol)、及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 122mg(0.443mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて塩酸、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物257mgを淡黄色泡状物として得た。

- [0301] (実施例135-4) (R)-2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルメチル-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミド[化合物No.117]の合成

実施例135-3で得られた化合物147mg(0.209mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素／ジオキサン1.5mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をメタノールに溶解した。このメタノール層をヘキサンで洗浄し、メタノールを留去した。得られた固体を更にクロロホルム／ヘキサンで洗浄し、真空乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩60.5mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 359[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

1.08–1.22(5H, m), 1.53–1.60(2H, m), 1.60–1.72(3H, m), 1.83–1.92(1H, m), 2.30–2.37(2H, m), 2.39(3H, s), 2.41(3H, s), 3.20–3.35(2H, m), 3.87(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.21(2H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.57(1H, s), 7.77(1H, s).

[0302] (実施例136) (S)-2-アミノ-4-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.118]の合成

(実施例136-1) (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例110-1で得られた化合物500mg(1.10mmol)をジクロロエタン10mlに溶解し、3,4-ジフルオロベンズアルデヒド0.131ml(1.21mmol)を加え、室温で60分間攪拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム354mg(1.65mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製した。この精製画分を濃縮し、残渣を酢酸5mlに溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物378mgを白色固体として得た。

[0303] (実施例136-2) (S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例136-1で得られた化合物255mg(0.453mmol)をDME 12.8mlに溶解し、10%バ

ラジウム炭素76mgを加えて水素雰囲気下、室温で1時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。このうち184mg(0.388mmol)をクロロホルム6mlに溶解し、WSCI塩酸塩 112mg(0.585mmol)、HOBt 52.4mg(0.388mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 112mg(0.407mmol)を加え、トリエチルアミンによってpHを6に調整し、室温で20時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物202mgを無色泡状物として得た。

[0304] (実施例136-3) (S)-2-アミノ-4-[1-(3,4-ジフルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.118]の合成

実施例136-2で得られた化合物85.3mg(0.117mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン1mlを加えて室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をメタノールに溶解した。このメタノール層をヘキサンで洗浄し、メタノールを留去した。得られた固体を更にクロロホルム/ヘキサンで洗浄し、真空乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩40.5mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z = 389[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O) \delta =$

2.28(1H, dd,  $J=8.5, 15.4\text{Hz}$ ), 2.34(3H, s), 2.38(3H, s), 3.22-3.28(2H, m), 3.85(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.64(2H, s), 7.4(1H, br), 7.39-7.51(2H, m), 7.53(1H, s), 7.60(1H, s).

[0305] (実施例137) (S)-2-アミノ-4-(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.119]の合成

(実施例137-1) (S)-4-(2-フェニルアミノ-フェニルカルバモイル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブチリックアシッドベンジルエステルの合成

市販のBoc-グルタミン酸ベンジルエステル1.00g(2.96mmol)をクロロホルム10mlに溶解し、WSCI塩酸塩681mg(3.56mmol)、HOBt 440mg(3.26mmol)を加え、室温で5分間放置した。これをN-フェニル-1,2-フェニレンジアミン 615mg(3.55mmol)のクロロホルム10ml溶液の中に2時間かけて滴下し、その後室温で1日間撹拌した。反応終了後ク



クロロホルムを追加し、塩酸、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサン／酢酸エチルから再結晶し、標記の化合物1.49gを淡橙色固体として得た。

[0306] (実施例137-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-フェニル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)プチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例137-1で得られた化合物1.42g(2.82mmol)を酢酸28mlに溶解し、60℃で15時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物1.08gを白色固体として得た。

[0307] (実施例137-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-フェニル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-トリチルオキシプチラミドの合成

実施例137-2で得られた化合物1.08g(2.22mmol)をDME 50mlに溶解し、10%パラジウム炭素220mgを加えて水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。このうち425.1mg(1.07mmol)をクロロホルム8mlに溶解し、WSCl塩酸塩 309mg(1.61mmol)、HOBt 152mg(1.12mmol)、及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 324mg(1.18mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて塩酸、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物536mgを白色泡状物として得た。

[0308] (実施例137-4) (S)-2-アミノ-4-(1-フェニル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシプチラミド[化合物No.119]の合成

実施例137-3で得られた化合物507mg(0.777mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素／ジオキサン5mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をクロロホルム／ヘキサンで洗浄し、真空乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩218mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 311[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- $d_6$ +D $_2$ O)  $\delta$  =

2.26-2.34(2H,m),2.99-3.09(2H,m),7.29((1H,d,J=8.1Hz),7.51(1H,dt,J=1.1,8.2Hz),7.58(1H,dt,J=1.1,8.2Hz),7.59-7.67(5H,m),7.88(1H,d,J=8.2Hz).

[0309] (実施例138) (R)-2-アミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.120]の合成

(実施例138-1) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例135-1で得られた化合物834mg(1.83mmol)を酢酸8.5mlに溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエン/酢酸エチルを加え、水酸化ナトリウム水溶液、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物731mgを白色固体として得た。

[0310] (実施例138-2) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例138-1で得られた化合物362mg(0.826mmol)をTHF 10.8mlに溶解し、フェニルボロン酸201mg(1.65mmol)、酢酸銅(II) 225mg(1.24mmol)、ピリジン0.127ml(1.65mmol)、モレキュラーシーブス500mgを加え、酸素雰囲気下室温で48時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物173mgを黄色粘稠物質として得た。

[0311] (実施例138-3) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例138-2で得られた化合物173mg(0.318mmol)をDME 8.5mlに溶解し、10%パラジウム炭素51mgを加えて水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム4mlに溶解し、WSCl塩酸塩 91mg(0.475mmol)、HOBT 43mg(0.318mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 92mg(0.334mmol)を加え、室温で18時間攪拌した後、O-トリチル

ヒドロキシルアミン 46mg及びトリエチルアミン5滴を加え、更に室温で2日間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物178mgを白色泡状物として得た。

[0312] (実施例138-4) (R)-2-アミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.120]の合成

実施例138-3で得られた化合物178mg(0.261)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン2mlを加えて室温で4時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をクロロホルム/ヘキサンで洗浄し更にヘキサンで洗浄を繰り返し、真空乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩95.9mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 339[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

2.26(1H, dd,  $J=8.2, 15.4\text{Hz}$ ), 2.29(1H, dd,  $J=8.2, 15.4\text{Hz}$ ), 2.32(3H, s), 2.40(3H, s), 2.97-3.02(2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 7.07(1H, s), 7.61-7.70(3H, m), 7.71-7.80(3H, m).

[0313] (実施例139) (R)-2-アミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.121]の合成

(実施例139-1) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチリクアシッドベンジルエステルの合成

実施例138-1で得られた化合物373mg(0.852mmol)をTHF 12mlに溶解し、4-メチルフェニルボロン酸231mg(1.70mmol)、酢酸銅(II) 232mg(1.28mmol)、ピリジン 0.131ml(1.70mmol)、モレキュラーシーブス500mgを加え、酸素雰囲気下室温で48時間撹拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物246mgを黄色粘稠物質として得た。

[0314] (実施例139-2) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例139-1で得られた化合物246mg(0.478mmol)をDME 12mlに溶解し、10%パラ

ジウム炭素72mgを加えて水素雰囲気下、室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム5.5mlに溶解し、WSCl塩酸塩 122mg(0.637mmol)、HOBt 57mg(0.422mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 121mg(0.439mmol)を加え、室温で18時間撹拌した後、O-トリチルヒドロキシルアミン 60mg(0.218mmol)及びトリエチルアミン5滴を加え、更に室温で2日間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物172mgを白色泡状物として得た。

[0315] (実施例139-3) (R)-2-アミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.121]の合成

実施例139-2で得られた化合物172mg(0.248mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン2mlを加えて室温で4時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をクロロホルム/ヘキサンで洗浄し更にヘキサンで洗浄を繰り返し、真空乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩96.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 353[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

2.25(1H, dd,  $J=8.2, 15.2\text{Hz}$ ), 2.28(1H, dd,  $J=8.2, 15.2\text{Hz}$ ), 2.32(3H, s), 2.40(3H, s), 2.47(3H, s), 2.96-3.01(2H, m), 3.65-3.75(1H, m), 7.07(1H, s), 7.50-7.56(4H, m), 7.64(1H, s).

[0316] (実施例140) (S)-2-アミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.122]の合成

(実施例140-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例110-1で得られた化合物3.17g(6.96mmol)を酢酸32mlに溶解し、60℃で2.5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエン/酢酸エチルを加え、水酸化ナトリウム水溶液、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して減圧乾燥することにより、標記の化合物3.05gを淡橙色固体として得た。

[0317] (実施例140-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例140-1で得られた化合物505mg(1.15mmol)をTHF 20mlに溶解し、フェニルボロン酸278mg(2.28mmol)、酢酸銅(II) 311mg(1.71mmol)、ピリジン0.175ml(2.28mmol)、モレキュラーシーブス670mgを加え、酸素雰囲気下室温で48時間撹拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物206mgを淡黄色泡状物として得た。

- [0318] (実施例140-3) (S)-2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例140-2で得られた化合物204 mg(0.396mmol)をDME 10mlに溶解し、10%パラジウム炭素61mgを加えて水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム6mlに溶解し、WSCl塩酸塩 114mg(0.595mmol)及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 115mg(0.417mmol)を加え、室温で23時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 72.0mgを白色泡状物として得た。

- [0319] (実施例140-4) (S)-2-アミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミド[化合物No.122]の合成

実施例140-3で得られた化合物72.0mg(0.106mmol)を0°Cに冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン0.72mlを加えて室温で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をクロロホルム/ヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、塩酸処理をすることにより標記の化合物の塩酸塩20.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 339[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

2.24-2.31(2H, m), 2.32(3H, s), 2.41(3H, s), 3.00-3.07(2H, m), 3.65-3.75(1H, m), 7.09(1H, s), 7.65-7.68(3H, m), 7.72-7.77(3H, m).

[0320] (実施例141) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.123]の合成

(実施例141-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-(4-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例140-1で得られた化合物507mg(1.16mmol)をTHF 20mlに溶解し、4-メチルフェニルボロン酸310mg(2.28mmol)、酢酸銅(II) 311mg(1.71mmol)、ピリジン0.175ml(2.28mmol)、モレキュラーシーブス670mgを加え、酸素雰囲気下室温で48時間撹拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物246mgを淡黄色泡状物として得た。

[0321] (実施例141-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例141-1で得られた化合物243mg(0.461mmol)をDME 12mlに溶解し、10%パラジウム炭素72mgを加えて水素雰囲気下、室温で3時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム6.3mlに溶解し、WSCl塩酸塩 133mg(0.695mmol)及びO-トリチルヒドロキシルアミン 133mg(0.483mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 269mgを白色泡状物として得た。

[0322] (実施例141-3) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.123]の合成

実施例141-2で得られた化合物269mg(0.386mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン2.7mlを加えて室温で5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をクロロホルム/ヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、塩酸処理をすることにより標記の化合物の塩酸塩110mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 353[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O) \delta =$

2.24–2.30(2H, m), 2.32(3H, s), 2.40(3H, s), 2.48(3H, s), 3.00–3.04(2H, m), 3.65–3.75

(1H, m), 7.09(1H, s), 7.54–7.55(4H, m), 7.66(1H, s).

[0323] (実施例142) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.124]の合成

(実施例142-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチリクアシッドベンジルエステルの合成

実施例140-1で得られた化合物508mg(1.18mmol)をTHF 20mlに溶解し、4-メトキシフェニルボロン酸347mg(2.28mmol)、酢酸銅(II) 311mg(1.71mmol)、ピリジン 0.175ml(2.28mmol)、モレキュラーシーブス670mgを加え、酸素雰囲気下室温で48時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物253mgを淡黄色泡状物として得た。

[0324] (実施例142-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例142-1で得られた化合物250mg(0.460mmol)をDME 12.5mlに溶解し、10%パラジウム炭素75mgを加えて水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム 6.6mlに溶解し、WSCl塩酸塩132mg(0.689mmol)及びO-トリチルヒドロキシルアミン 133mg(0.483mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 256mgを白色泡状物として得た。

[0325] (実施例142-3) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-メトキシフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.124]の合成

実施例142-2で得られた化合物256mg(0.360mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素

／ジオキサン2.6mlを加えて室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をクロロホルム／ヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール)によって精製し、塩酸処理をすることにより標記の化合物の塩酸塩125mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 369[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O) \delta =$

2.23–2.28(2H, m), 2.32(3H, s), 2.40(3H, s), 2.98–3.02(2H, m), 3.65–3.75(1H, m), 3.89(3H, s), 7.08(1H, s), 7.25(1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.59(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.65(1H, s).

[0326] (実施例143) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.125]の合成

(実施例143-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例140-1で得られた化合物505mg(1.15mmol)をTHF 20mlに溶解し、4-フルオロフェニルボロン酸319mg(2.28mmol)、酢酸銅(II) 311mg(1.71mmol)、ピリジン 0.175ml(2.28mmol)、モレキュラーシーブス670mgを加え、酸素雰囲気下室温で48時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物276mgを淡黄色泡状物として得た。

[0327] (実施例143-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例143-1で得られた化合物272mg(0.513mmol)をDME 13.5mlに溶解し、10%パラジウム炭素81mgを加えて水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム 6.6mlに溶解し、WSCI塩酸塩 148mg(0.773mmol)及びO-トリチルヒドロキシルアミン 141mg(0.512mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物



176mgを白色泡状物として得た。

[0328] (実施例143-3) (S)-2-アミノ-4-(1-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.125]の合成

実施例143-2で得られた化合物176mg(0.252mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素／ジオキサン1.8mlを加えて室温で5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をクロロホルム／ヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール)によって精製し、塩酸処理をすることにより標記の化合物の塩酸塩68.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 357 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

2.22-2.29(1H,m), 2.33(3H,s), 2.41(3H,s), 2.99-3.06(2H,m), 3.65-3.75(1H,m), 7.13(1H,s), 7.58(2H,t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67(1H,s), 7.75(2H,dd,  $J=4.9, 8.8\text{Hz}$ ).

[0329] (実施例144) (R)-2-アミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.126]の合成

(実施例144-1) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例134-1で得られた化合物501mg(1.17mmol)を酢酸5mlに溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエン／酢酸エチルを加え、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物357mgを白色泡状物として得た。

[0330] (実施例144-2) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例144-1で得られた化合物308mg(0.852mmol)をTHF 10mlに溶解し、4-メチルフェニルボロン酸204mg(1.70mmol)、酢酸銅(II) 206mg(1.28mmol)、ピリジン0.116ml(1.70mmol)、モレキュラーシーブス450mgを加え、酸素雰囲気下室温で30時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウム

ムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物222mgを淡黄色泡状物として得た。

[0331] (実施例144-3) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例144-2で得られた化合物222mg(0.443mmol)をDME 12mlに溶解し、10%パラジウム炭素66mgを加えて水素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム5mlに溶解し、WSCI塩酸塩 72.9mg(0.381mmol)、HOBt 51.5mg(0.381mmol)及びO-トリチルヒドロキシルアミン 110mg(0.399mmol)を加え、トリエチルアミンを加えpHを6から7に調整し、室温で3日間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物158mgを白色泡状物として得た。

[0332] (実施例144-4) (R)-2-アミノ-4-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.126]の合成

実施例144-3で得られた化合物153mg(0.229mmol)を0°Cに冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン2mlを加えて室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をクロロホルム/ヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、塩酸処理をすることにより標記の化合物の塩酸塩70.1mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 325 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

2.26-2.31(1H, m), 2.32(3H, s), 2.45(3H, s), 2.99-3.04(2H, m), 3.65-3.75(1H, m), 7.29(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.48-7.59(5H, m), 7.87(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

[0333] (実施例145) (S)-2-アミノ-4-[1-(3-フルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.127]の合成

(実施例145-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(3-フルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例140-1で得られた化合物298mg(0.682mmol)をDMF 6mlに溶解し、3-フルオロベンジルブロマイド0.094ml(0.755mmol)及び炭酸セシウム 223mg(0.686mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し酢酸エチル及びトルエンを加え、蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製標記の化合物 96mgを白色泡状物として得た。

[0334] (実施例145-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(3-フルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-*N*-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例145-1で得られた化合物96mg(0.175mmol)をDME 5mlに溶解し、10%パラジウム炭素20mgを加えて水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム2.2mlに溶解し、WSCl塩酸塩 48.3mg(0.252mmol)、HOBt 22.7mg(0.168mmol)、及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 48.6mg(0.177mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物72.1mgを無色泡状物として得た。

[0335] (実施例145-3) (S)-2-アミノ-4-[1-(3-フルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-*N*-ヒドロキシブチラミド[化合物No.127]の合成

実施例145-2で得られた化合物72.1mg(0.101mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン1.4mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製することにより標記の化合物の塩酸塩31.9mgを白色固体として得た。

。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 371 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

2.23-2.40(2H, m), 2.31(3H, s), 2.35(3H, s), 3.14-3.23(2H, m), 3.84(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.61(2H, s), 7.03(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.18(1H, dt,  $J=2.2, 8.5\text{Hz}$ ), 7.39-7.45(2H,

m), 7.54(1H, s).

- [0336] (実施例146) (S)-2-アミノ-4-[1-(3-ニトロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.128]の合成

(実施例146-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(3-ニトロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例140-1で得られた化合物301mg(0.688mmol)をTHF 9mlに溶解し、3-ニトロフェニルボロン酸229mg(1.37mmol)、酢酸銅(II) 187mg(1.03mmol)、ピリジン 0.106ml(1.37mmol)、モレキュラーシーブス450mgを加え、酸素雰囲気下室温で23時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物75.3mgを黄色粘稠物質として得た。

- [0337] (実施例146-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(3-ニトロフェニル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例146-1で得られた化合物75.3mg(0.135mmol)をTHF 10ml、メタノール 10mlに溶解し、2%炭酸カリウム水溶液 10mlを加えて、室温で5時間攪拌した。反応終了後、有機溶媒分を留去し、1mol/l塩酸水溶液でpHを6に調整した。析出した固体を濾取し、蒸留水で洗浄した後真空乾燥した。これをクロロホルム1.5 mlに溶解し、WSCl塩酸塩 28.0mg(0.146mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 28.3mg(0.103mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物34.7mgを無色泡状物として得た。

- [0338] (実施例146-3) (S)-2-アミノ-4-[1-(3-フルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.128]の合成

実施例146-2で得られた化合物34.7mg(0.0478mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン0.7mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)

ル)によって精製することにより標記の化合物の塩酸塩17.3mgを淡橙色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 384[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}) \delta =$

2.19–2.30(2H,m), 2.31(3H,s), 2.38(3H,s), 2.89–3.01(2H,m), 3.69–3.77(1H,m), 7.14(1H,s), 7.61(1H,s), 8.01(1H,t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.08(1H,d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.52–8.55(2H,m).

- [0339] (実施例147) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.129]の合成  
(実施例147-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例140-1で得られた化合物448mg(1.03mmol)をDMF 10mlに溶解し、4-トリフルオロメチルベンジルブロマイド0.269 ml(1.12mmol)、ジイソプロピルエチルアミン0.165ml(1.02mmol)及び炭酸セシウム 163mg(0.57mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去しクロロホルムを加え、蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製標記の化合物213mgを白色泡状物として得た。

- [0340] (実施例147-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例147-1で得られた化合物158mg(0.265mmol)をDME 7.5mlに溶解し、10%パラジウム炭素30mgを加えて水素雰囲気下、室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム3.6mlに溶解し、WSCl塩酸塩 72.1mg(0.377mmol)、HOBt 33.9mg(0.251mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 72.6mg(0.263mmol)を加え、室温で20時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物166mgを無色泡状物と

して得た。

- [0341] (実施例147-3) (S)-2-アミノ-4-[1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.129]の合成

実施例147-2で得られた化合物166mg(0.218mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素／ジオキサン3.3mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム／メタノール)によって精製することにより標記の化合物の塩酸塩78.1mgを白色固体として得た。

MS(Fab,Pos.): m/z= 421[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ =

2.25-2.34(2H,m),2.33(3H,s),2.37(3H,s),3.20-3.28(2H,m),3.84(1H,t,J=6.6Hz),5.77(2H,s),7.45(2H,d,J=8,2Hz),7.51(1H,s),7.60(1H,s),7.75(2H,d,J=8.2Hz).

- [0342] (実施例148) (S)-2-アミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.130]の合成

(実施例148-1) (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例112-1で得られた化合物2.84g(5.72mmol)を酢酸28mlに溶解し、60℃で15時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸を3回行い減圧乾燥することにより、標記の化合物の酢酸塩 2.99gを淡褐色泡状物として得た。

- [0343] (実施例148-2) (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例148-1で得られた化合物504mg(0.965mmol)をTHF 15mlに溶解し、フェニルボロン酸233mg(2.08mmol)、酢酸銅(II) 260mg(1.56mmol)、ピリジン0.156ml(2.08mmol)、モレキュラーシーブス670mgを加え、酸素雰囲気下室温で72時間攪拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物162mgを淡黄色泡状物として得た。

- [0344] (実施例148-3) (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジクロロ-1H-

ベンズイミダゾール-2-イル)-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例148-2で得られた化合物162mg(0.288mmol)をTHF 8ml、メタノール 16mlに溶解し、2.5%炭酸カリウム水溶液 8mlを加えて、室温で2時間攪拌した。反応終了後、有機溶媒分を留去し、1mol/l塩酸水溶液でpHを6に調整した。これをクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をヘキサンで洗浄した、真空乾燥した。これをクロロホルム3.6 mlに溶解し、WSCl塩酸塩 77.0mg(0.402mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 77.5mg(0.281mol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物120mgを淡黄色泡状物として得た。

[0345] (実施例148-4) (S)-2-アミノ-4-(1-フェニル-5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.130]の合成

実施例148-3で得られた化合物103mg(0.143mmol)を0°Cに冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン2mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製することにより標記の化合物の塩酸塩48.4mgを淡橙色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) : m/z = 379, 381, 383[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ =

2.21-2.34(2H, m), 2.75-2.90(2H, m), 3.68-3.75(1H, m), 5.61(2H, s), 7.34(1H, s), 7.75(2H, dd, J=1.7, 7.1Hz), 7.62-7.74(3H, m), 8.00(1H, s).

[0346] (実施例149) (S)-2-アミノ-4-(1-ベンジル-5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.131]の合成

(実施例149-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-ベンジル-5,6-ジクロロ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブチリックアシッドベンジルエステルの合成

実施例148-1で得られた化合物500mg(0.972mmol)をDMF 10mlに溶解し、ベンジルブロマイド0.125ml(1.05mmol)及び炭酸セシウム 311mg(0.954mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し酢酸エチルを加え、蒸留水で洗浄し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル)によって精製標記の化合物396mgを白色固体として得た。

[0347] (実施例149-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-ベンジル-5,6-ジクロロ-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例149-1で得られた化合物396mg(0.696mmol)をTHF 64ml、メタノール 24mlに溶解し、2.5%炭酸カリウム水溶液 36mlを加えて、室温で6時間攪拌した。反応終了後、有機溶媒分を留去し、1mol/l塩酸水溶液でpHを7に調整した。これをクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をヘキサンで洗浄した、真空乾燥した。このうち208mg(0.435mmol)をクロロホルム6 mlに溶解し、WSCI塩酸塩 125mg(0.652mmol)、及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 126mg(0.458mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物237mgを淡黄色泡状物として得た。

[0348] (実施例149-3) (S)-2-アミノ-4-(1-(3-フルオロベンジル)-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシブチラミド[化合物No.131]の合成

実施例149-2で得られた化合物204mg(0.283mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン4mlを加えて室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製することにより標記の化合物の塩酸塩104mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.) :  $m/z = 393, 395, 397 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6 + D_2O) \delta =$

2.23-2.38(2H, m), 3.03-3.08(2H, m), 3.83(1H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.57(2H, s), 7.18(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.31-7.40(3H, m), 7.94(1H, s), 7.97(1H, s).

[0349] (実施例150) (S)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.132]の合成

(実施例150-1) (S)-3-(2-アミノ-フェニルカルバモイル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミ



#### ノプロピオン酸ベンジルエステルの合成

市販のBoc-アスパラギン酸ベンジルエステル5.00g(15.5mmol)をクロロホルム35mlに溶解し、WSCl塩酸塩4.46g(23.2mmol)、HOBt 2.30g(17.0mmol)を加え、室温で5分間放置した。これを1,2-フェニレンジアミン 2.51g(23.3mmol)のクロロホルム100ml溶液の中に2時間かけて滴下し、その後室温で16時間攪拌した。反応終了後クロロホルムを追加し、塩酸、炭酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサン／酢酸エチルから再結晶することにより、標記の化合物3.38gを白色固体として得た。

#### [0350] (実施例150-2) (S)-3-(2-ペンチルアミノ-フェニルカルバモイル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸ベンジルエステルの合成

実施例150-1で得られた化合物501mg(1.27mmol)をアセトニトリル15mlに溶解し、吉草酸アルデヒド0.140ml(1.40mmol)を加え、室温で120分間攪拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム340mg(1.91mmol)を加え、室温21時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物213mgを白色固体として得た。

#### [0351] (実施例150-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロピオン酸ベンジルエステルの合成

実施例150-2で得られた化合物 206mg(0.426mmol)を酢酸2.2mlに溶解し、60℃で75分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 164mgを白色泡状物として得た。

#### [0352] (実施例150-4) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-*N*-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例150-3で得られた化合物164mg(0.352mmol)をDME 8mlに溶解し、10%パラジウム炭素48mgを加えて水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム6mlに

溶解し、WSCl塩酸塩 88.7mg(0.463mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 89.3mg(0.324mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて塩酸、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物144mgを白色泡状物として得た。

[0353] (実施例150-5) (S)-2-アミノ-3-(1-ペンチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.132]の合成

実施例150-4で得られた化合物144mg(0.228mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン2.8mlを加えて室温で2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄し、メタノールを留去した。得られた固体を更にクロロホルム/ヘキサンで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩75.3mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.): m/z= 291[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ =

0.87(3H,t,J=7.3Hz),1.29-1.39(4H,m),1.72-1.81(2H,m),3.61(1H,dd,J=8.3,15.7Hz),3.64(1H,dd,J=7.1,15.7Hz),4.27(1H,t,J=7.3Hz),4.19-4.22(2H,m),7.48-7.55(2H,m),7.78(1H,d,J=7.1Hz),7.87(1H,d,J=7.1Hz).

[0354] (実施例151) (S)-2-アミノ-3-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.133]の合成

(実施例151-1) (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロピオン酸ベンジルエステルの合成

実施例150-1で得られた化合物 511mg(1.24mmol)を酢酸10mlに溶解し、60℃で120分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、クロロホルムを加え、炭酸カリウム水溶液、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 234mgを白色泡状物として得た。

[0355] (実施例151-2) (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(4-メチルフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]プロピオン酸ベンジルエステルの合成

実施例151-1で得られた化合物224mg(0.566mmol)をTHF 7mlに溶解し、4-メチルフェニルボロン酸154mg(1.13mmol)、酢酸銅(II) 206mg(0.849mmol)、ピリジン 0.095ml(1.13mmol)、モレキュラーシーブス350mgを加え、酸素雰囲気下室温で2日間撹拌した。反応終了後、触媒をセライト濾過で取り除いた後に溶液を濃縮し、蒸留水を加えた。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物87.8mgを淡黄色泡状物として得た。

[0356] (実施例151-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(4-メチルフェニル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-*N*-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例151-2で得られた化合物87.7mgをDME 4.5mlに溶解し、10%パラジウム炭素 27mgを加えて水素雰囲気下、室温で30分間撹拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム2.5mlに溶解し、WSCl塩酸塩 51.1mg、及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 51.5mgを加え、室温で15時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて塩酸、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物76.8mgを白色泡状物として得た。

[0357] (実施例151-4) (S)-2-アミノ-3-[1-(4-メチルフェニル)-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-*N*-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.133]の合成

実施例151-3で得られた化合物76.8mg(0.118mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン1.5mlを加えて室温で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄し、メタノールを留去した。得られた固体を更にクロロホルム/ヘキサンで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩28.2mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z = 311[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O) \delta =$

2.46(3H, s), 3.26(1H, dd,  $J=7.3, 13.2\text{Hz}$ ), 3.29(1H, dd,  $J=6.8, 13.2\text{Hz}$ ), 4.29(1H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.34-7.48(2H, m), 7.40(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.50(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.78(

1H,d,J=7.3Hz).

- [0358] (実施例152) (S)-2-アミノ-3-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.134]の合成

(実施例152-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]プロピオン酸ベンジルエステルの合成

実施例151-1で得られた化合物156mg(0.394mmol)をDMF 3mlに溶解し、4-*t*-ブチルベンジルブロマイド0.109ml(0.591mmol)及び炭酸セシウム 128mg(0.393mmol)を加え、室温で80分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し酢酸エチルを加え、蒸留水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製標記の化合物192mgを白色泡状物として得た。

- [0359] (実施例152-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例152-1で得られた化合物192mg(0.354mmol)をDME 9.8mlに溶解し、10%パラジウム炭素57mgを加えて水素雰囲気下、室温で30分間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、濾液を濃縮、真空乾燥した。これをクロロホルム4.8mlに溶解し、WSCl塩酸塩101mg(0.527mmol)、及びO-トリチルヒドロキシルアミン 102mg(0.370mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて塩酸、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物196mgを白色泡状物として得た。

- [0360] (実施例152-3) (S)-2-アミノ-3-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.134]の合成

実施例152-2で得られた化合物196mg(0.127mmol)を0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン4mlを加えて室温で150分間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄し、メタノールを留去した。得られた固体を更にクロロホルム/ヘキサンで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩118mgを淡黄色固体として得た。

MS(Fab,Pos.) : m/z= 367[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ =

1.24(9H,s),3.55-3.64(2H,m),4.33(1H,t,J=7.1Hz),7.17(2H,d,J=8.1Hz),7.37(2H,d,J=8.3Hz),7.40-7.48(2H,m),7.68(1H,d,J=7.0Hz),7.79(2H,d,J=7.0Hz).

[0361] (実施例153) (R)-2-アミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.135]の合成

(実施例153-1) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

実施例128-1で得た化合物1.00g(2.54mmol)をアセトン20mlに溶解しヨードエタン1.22mlを加えた。ここに炭酸セシウム456mg(1.40mmol)を加え、60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、ヘキサン及び酢酸エチルを加えて不溶分を濾過により除去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物608mgを無色粘稠油状物として得た。

[0362] (実施例153-2) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-3-イル) N-ベンジルオキシプロピオンアミドの合成

実施例153-1で得られた化合物 596mg(1.41mmol)をDME 30mlに溶解し、10%パラジウム炭素 120mgを加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。このうち200mg(0.603mmol)をクロロホルム6mlに溶解し、WSCl塩酸塩173mg(0.903mmol)及びHOBT 85.6mg(0.633mmol)を加えた溶液にO-ベンジルヒドロキシルアミン 89.1mg(0.724mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.1mol/l塩酸水溶液、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 191mgを無色泡状物として得た。

[0363] (実施例153-3) (R)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(1-エチル-1H-インドール-3-イル)プロピオンアミド[化合物No.135]の合成

実施例153-2で得られた化合物169mg(0.386mmol)をDME 8mlに溶解し、10%パラジ

ウム炭素80mgを加えて水素雰囲気下、室温で19時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。これに氷冷下、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3mlを加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をメタノールに溶解した。このメタノール層をヘキサンで洗浄し、メタノールを留去した。得られた固体を更にクロロホルム/ヘキサンで洗浄し、真空乾燥することにより標記の化合物の塩酸塩113mgを淡紫色固体として得た。

MS(Fab,Pos.):  $m/z = 248[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6 + D_2O): \delta =$

1.35(3H,t,J=7.3Hz), 3.08(1H,dd,J=7.6,14.4Hz), 3.17(1H,dd,J=7.1,14.4Hz), 3.77(1H,t,J=7.3Hz), 4.16(2H,q,J=7.3Hz), 7.04-7.09(1H,m), 7.15-7.20(1H,m), 7.22(1H,s), 7.45(1H,d,J=8.3Hz), 7.64(1H,d,J=8.1Hz).

[0364] (実施例154) (R)-2-アミノ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.136]の合成

(実施例154-1) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

実施例128-1で得た化合物1.00g(2.54mmol)をアセトン20mlに溶解しヨードプロパン1.48mlを加えた。ここに炭酸セシウム456mg(1.40mmol)を加え、60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、ヘキサン及び酢酸エチルを加えて不溶分を濾過により除去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 520mgを無色粘稠油状物として得た。

[0365] (実施例154-2) (R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル) N-ベンジルオキシプロピオンアミドの合成

実施例154-1で得られた化合物 516mg(1.18mmol)をDME 26mlに溶解し、10%パラジウム炭素 103mgを加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。このうち218mg(0.628mmol)をクロロホルム6mlに溶解し、WSCl塩酸塩180mg(0.940mmol)及びHOBt 89.1mg(0.659mmol)を加えた溶液にO-ベンジルヒドロキシルアミン 92.8mg(0.754mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加

え、0.1mol/l塩酸水溶液、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 213mgを無色泡状物として得た。

[0366] (実施例154-3) (R)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル)プロピオンアミド[化合物No.136]の合成

実施例154-2で得られた化合物186mg(0.412mmol)をDME 8mlに溶解し、10%パラジウム炭素90mgを加えて水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。これに氷冷下、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3.2mlを加え、氷冷下で3.5時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩90.8mgを淡褐色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z = 262[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ =

0.85(3H, t, J=7.6Hz), 1.75(2H, sext, J=7.6Hz), 3.09(1H, dd, J=7.1, 14.4Hz), 3.16(1H, dd, J=6.8, 14.4Hz), 3.77(1H, t, J=7.1Hz), 4.01-4.12(2H, m), 7.04-7.08(1H, m), 7.14-7.19(1H, m), 7.21(1H, s), 7.45(1H, d, J=8.3Hz), 7.63(1H, d, J=8.1Hz).

[0367] (実施例155) (R)-2-アミノ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.137]の合成

(実施例155-1) (R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

実施例128-1で得た化合物1.00g(2.54mmol)をアセトン20mlに溶解しヨードプロパン1.75mlを加えた。ここに炭酸セシウム456mg(1.40mmol)を加え、60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、ヘキサン及び酢酸エチルを加えて不溶分を濾過により除去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 675mgを無色粘稠油状物として得た。

[0368] (実施例155-2) (R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-

イル) N-ベンジルオキシプロピオンアミドの合成

実施例155-1で得られた化合物 667mg(1.48mmol)をDME 33mlに溶解し、10%パラジウム炭素 133mgを加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。このうち210mg(0.582mmol)をクロロホルム6mlに溶解し、WSCl塩酸塩167mg(0.872mmol)及びHOBt 82.6mg(0.611mmol)を加えた溶液にO-ベンジルヒドロキシルアミン 86.0mg(0.698mmol)を加え、室温で21時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.1mol/l塩酸水溶液、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 206mgを無色泡状物として得た。

[0369] (実施例155-3) (R)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)プロピオンアミド[化合物No.137]の合成

実施例155-2で得られた化合物182mg(0.391mmol)をDME 8mlに溶解し、10%パラジウム炭素90mgを加えて水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。これに氷冷下、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液3mlを加え、氷冷下で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩64.4mgを淡褐色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z = 276[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ =

0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(2H, sext, J=7.3Hz), 1.72(2H, qui, J=7.6Hz), 3.05(1H, dd, J=7.3, 14.4Hz), 3.15(1H, dd, J=7.1, 14.4Hz), 3.72(1H, t, J=7.3Hz), 4.09-4.13(2H, m), 7.03-7.07(1H, m), 7.14-7.18(1H, m), 7.19(1H, s), 7.44(1H, d, J=8.3Hz), 7.63(1H, d, J=7.8Hz).

[0370] (実施例156) (S)-2-アミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.138]の合成

(実施例156-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-3-



イル)プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-トリプトファンベンジルエステル500mg(1.27mmol)をアセトン10mlに溶解し、ヨードエタン 0.61mlを加えた。ここに炭酸セシウム278mg(0.853mmol)を加え、60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、ヘキサン及び酢酸エチルを加えて不溶分を濾過により除去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 366mgを無色粘稠油状物として得た。

[0371] (実施例156-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-エチル-1*H*-インドール-3-イル) N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例156-1で得られた化合物 366mg(0.866mmol)をDME 18mlに溶解し、10%パラジウム炭素 73.2mgを加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。このうち209mg(0.628mmol)をクロロホルム6mlに溶解し、WSCl塩酸塩180mg(0.940mmol)及びHOBT 84.8mg(0.628mmol)を加えた溶液にO-トリチルヒドロキシルアミン182mg(0.661mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.1mol/l塩酸水溶液、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 275mgを無色泡状物として得た。

[0372] (実施例156-3) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(1-エチル-1*H*-インドール-3-イル)プロピオンアミド[化合物No.138]の合成

実施例156-2で得られた化合物234mg(0.396mmol)を氷冷下、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液6mlを加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標記の化合物、の塩酸塩94.3mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z = 248[M+H]^+$

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O):  $\delta =$

1.35(3H, t, J=7.3Hz), 3.08(1H, dd, J=7.6, 14.4Hz), 3.17(1H, dd, J=7.1, 14.4Hz), 3.77(1H, t, J=7.3Hz), 4.16(2H, q, J=7.3Hz), 7.04-7.09(1H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.22(1H, s), 7.45(1H

,d,J=8.1Hz),7.64(1H,d,J=8.1Hz).

- [0373] (実施例157) (S)-2-アミノ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.139]の合成

(実施例157-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-トリプトファンベンジルエステル500mg(1.27mmol)をアセトン10mlに溶解し、ヨードプロパン 0.74mlを加えた。ここに炭酸セシウム278mg(0.853mmol)を加え、60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、ヘキサン及び酢酸エチルを加えて不溶分を濾過により除去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 331mgを無色粘稠油状物として得た。

- [0374] (実施例157-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル) N-トリチルオキシプロピオンアミドの合成

実施例157-1で得られた化合物 331mg(0.759mmol)をDME 16.5mlに溶解し、10%パラジウム炭素 66.2mgを加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。このうち206mg(0.593mmol)をクロロホルム6mlに溶解し、WSCl塩酸塩170mg(0.888mmol)及びHOBT

80.1mg(0.593mmol)を加えた溶液にO-トリチルヒドロキシルアミン171mg(0.622mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.1mol/l塩酸水溶液、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 226mgを無色泡状物として得た。

- [0375] (実施例157-3) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル)プロピオンアミド[化合物No.139]の合成

実施例157-3で得られた化合物224mg(0.370mmol)を氷冷下、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液4.4mlを加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた固体をヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩92.8mgを淡橙色固体と

して得た。

MS(Fab, Pos.):  $m/z = 262[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta =$

0.85(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.75(2H, sext,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.09(1H, dd,  $J=7.1, 14.4\text{Hz}$ ), 3.16(1H, dd,  $J=7.1, 14.4\text{Hz}$ ), 3.77(1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.01-4.12(2H, m), 7.04-7.08(1H, m), 7.14-7.19(1H, m), 7.21(1H, s), 7.45(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

[0376] (実施例158) (S)-2-アミノ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.140]の合成

(実施例158-1) (S)-2- $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

市販の $\text{N}^\alpha$ -Boc-トリプトファンベンジルエステル500mg(1.27mmol)をアセトン10mlに溶解し、ヨードプロパン 0.88mlを加えた。ここに炭酸セシウム278mg(0.853mmol)を加え、60°Cで2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、ヘキサン及び酢酸エチルを加えて不溶分を濾過により除去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 234mgを無色粘稠油状物として得た。

[0377] (実施例158-2) (S)-2- $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル) N-ベンジルオキシプロピオンアミドの合成

実施例158-1で得られた化合物 234mg(0.519mmol)をDME 12mlに溶解し、10%パラジウム炭素 47mgを加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。これをクロロホルム5.5mlに溶解し、WSCl塩酸塩147mg(0.768mmol)及びHOBt 69.1mg(0.519mmol)を加えた溶液にO-トリチルヒドロキシルアミン148mg(0.537mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.1mol/l塩酸水溶液、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 193mgを無色泡状物として得た。

[0378] (実施例158-3) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(1-ブチル-1H-インドール-3-イル)ブ

## ロピオンアミド[化合物No.140]の合成

実施例158-2で得られた化合物190mg(0.308mmol)を氷冷下、4mol/l塩化水素/ジ  
オキサン溶液3.8mlを加え、氷冷下で3時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、  
固体をヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/  
メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩82.9mgを淡褐色固体として得た

。

MS(Fab, Pos.): m/z = 276[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ =

0.89(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(2H, sext, J=7.3Hz), 1.72(2H, qui, J=7.6Hz), 3.08(1H, dd, J=7.3,  
14.4Hz), 3.16(1H, dd, J=7.1, 14.4Hz), 3.76(1H, t, J=7.3Hz), 4.09-4.13(2H, m), 7.04-7.08(  
1H, m), 7.14-7.19(1H, m), 7.20(1H, s), 7.45(1H, d, J=8.3Hz), 7.64(1H, d, J=7.8Hz).

[0379] (実施例159) (S)-2-アミノ-4-(1-ペンチル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール  
-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.141]の合成

(実施例159-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-ペンチルアミノ-4,5-ジメチ  
ル-フェニルカルバモイル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例110-1で得られた化合物507mg(1.11mmol)をアセトニトリル 10mlに溶解し、  
吉草酸アルデヒド0.128ml(1.22mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。次いでトリアセ  
トキシ水素化ホウ素ナトリウム353mg(1.67mmol)及びアセトニトリル15mlを加えて室温  
で20時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて蒸留水、飽和  
食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記  
の化合物173mg淡黄色固体として得た。

[0380] (実施例159-2) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-ペンチル-5,6-ジメチル-1H-ベ  
ンズイミダゾール-2-イル)-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例159-1で得られた化合物173mgを酢酸5mlに溶解し、60℃で2時間撹拌した  
。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にトルエンで再溶解し、炭酸カリ  
ウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去  
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し

、標記の化合物144mgを無色泡状物として得た。

- [0381] (実施例159-3) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1-ペンチル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-トリチルオキシブチラミドの合成

実施例159-2で得られた化合物141mg(0.278mmol)をDME 7mlに溶解し、10%パラジウム-カーボン 28mlを加え、水素雰囲気中、室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を除去し、溶媒を留去した。これをクロロホルム3mlに溶解し、WSCl塩酸塩 71.8mg(0.375mmol)、HOBt 33.8mg(0.250mmol)及びO-トリチルヒドロキシルアミン 72.8mg(0.263mmol)を加えて室温で16時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物123mgを白色泡状物として得た。

- [0382] (実施例159-4) (S)-2-アミノ-4-(1-ペンチル-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.141]の合成

実施例159-3で得られた化合物123mgを0°Cに冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2.4mlを加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩 59.6mgを白色固体として得た。

MS(Fab, Pos.): m/z = 333[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O): δ =

0.87(3H, t, J=7.0Hz), 1.28-1.38(4H, m), 1.71-1.81(2H, m), 2.25-2.35(2H, m), 2.37(3H, s), 2.40(3H, s), 3.13-3.28(2H, m), 3.86(1H, t, J=6.6Hz), 4.31(2H, t, J=7.0Hz), 7.53(1H, s), 7.67(1H, s).

- [0383] (実施例160) (S)-2-アミノ-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシブチラミド[化合物No.142]の合成

(実施例160-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[2-(2,2-ジメチルプロピル)アミノ-4,5-ジメチルフェニルカルバモイル]-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例110-1で得られた化合物454mg(0.996mmol)をアセトニトリル 10mlに溶解し、

ピバルアルデヒド0.121ml(1.10mmol)を加えて室温で3時間撹拌した。次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム317mg(1.45mmol)及びアセトニトリル15mlを加えて室温で44時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記の化合物102mg無色油状物として得た。

- [0384] (実施例160-2) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-ブチリックアシッド ベンジル エステルの合成

実施例160-1で得られた化合物102mgを酢酸3mlに溶解し、60℃で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、トルエンで共沸した後にトルエンで再溶解し、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物74.4mgを無色油状物として得た。

- [0385] (実施例160-3) (S)-2-アミノ-4-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-5,6-ジメチル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]-*N*-ヒドロキシブチラミド[化合物No.142]の合成

実施例160-2で得られた化合物72.4mg(0.143mmol)をDME 3.6mlに溶解し、10%パラジウム-カーボン 14mlを加え、水素雰囲気中、室温で2.5時間撹拌した。反応終了後、セライト濾過で触媒を除去し、溶媒を留去した。これをクロロホルム1.8mlに溶解し、WSCl塩酸塩 39.1mg(0.204mmol)、HOBt 18.4mg(0.136mmol)及び*O*-トリチルヒドロキシルアミン 39.3mg(0.142mmol)を加えて室温で24時間撹拌した。反応終了後、クロロホルムを加えて蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製した。これを0℃に冷却し、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.2mlを加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩 13.7mgを白色固体として得た。

MS(Fab):*m/z* = 333[M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  =  
1.02(9H,s), 2.29-2.36(2H,m), 2.38(3H,s), 2.40(3H,s), 3.17-3.34(2H,m), 3.83(1H,t,  $J$ =6.8 Hz), 4.24(2H,s), 7.55(1H,s), 7.78(1H,s).

[0386] (実施例161) (S)-2-アミノ-3-(1-ヘキシル-1H-インドール-3-イル)-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.143]の合成

(実施例161-1) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ヘキシル-1H-インドール-3-イル)プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

市販の $\text{N}^{\text{Boc}}$ -トリプトファンベンジルエステル510mg(1.29mmol)をアセトン10mlに溶解し、ヨードヘキサン 1.12mlを加えた。ここに炭酸セシウム278mg(0.853mmol)を加え、60°Cで2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、ヘキサン及び酢酸エチルを加えて不溶分を濾過により除去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 176mgを無色粘稠油状物として得た。

[0387] (実施例161-2) (S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ヘキシル-1H-インドール-3-イル) N-ベンジルオキシプロピオンアミドの合成

実施例161-1で得られた化合物 176mg(0.367mmol)をDME 8mlに溶解し、10%パラジウム炭素 35mgを加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。これをクロロホルム3.8mlに溶解し、WSCl塩酸塩105mg(0.550mmol)及びO-トリチルヒドロキシルアミン 106mg(0.385mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.1mol/l塩酸水溶液、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 147mgを無色泡状物として得た。

[0388] (実施例161-3) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-(1-ヘキシル-1H-インドール-3-イル)プロピオンアミド[化合物No.143]の合成

実施例161-2で得られた化合物147mg(0.278mmol)を氷冷下、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2.8mlを加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、

固体をヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩67.2mgを淡褐色固体として得た。

。

MS(Fab):m/z= 304[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =

0.84(3H,t,J=6.8Hz),1.17-1.34(6H,m),1.67-1.78(2H,m),3.00(1H,dd,J=7.1,14.4Hz),3.13(1H,dd,J=6.8,14.4Hz),3.62-3.68(1H,m),4.10(1H,t,J=6.8Hz),7.05(1H,t,J=7.1Hz),7.15(1H,t,J=7.1Hz),7.19(1H,s),7.43(1H,d,J=8.3Hz),7.62(1H,d,J=7.8Hz).

[0389] (実施例162) (S)-2-アミノ-3-[1-(3-メチルブチル)-1H-インドール-3-イル]-N-ヒドロキシプロピオンアミド[化合物No.144]の合成

(実施例162-1) (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(3-メチルブチル)-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸 ベンジルエステルの合成

市販のN<sup>α</sup>-Boc-トリプトファンベンジルエステル530mg(1.35mmol)をアセトン10mlに溶解しヨードヘキサン 1.00mlを加えた。ここに炭酸セシウム278mg(0.853mmol)を加え、60℃で2日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、ヘキサン及び酢酸エチルを加えて不溶分を濾過により除去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、標記の化合物 126mgを無色粘稠油状物として得た。

[0390] (実施例162-2) (S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-[1-(3-メチルブチル)-1H-インドール-3-イル] N-ベンジルオキシプロピオンアミドの合成

実施例162-1で得られた化合物 126mg(0.367mmol)をDME 6mlに溶解し、10%パラジウム炭素 25mgを加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過によって触媒を除去し、溶媒を留去、減圧乾燥した。これをクロロホルム3mlに溶解し、WSCl塩酸塩78.1mg(0.408mmol)及びO-トリチルヒドロキシルアミン 78.6mg(0.285mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムを加え、0.1mol/l塩酸水溶液、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)によって精製し、目的の化合物 104mgを無色泡状物とし



て得た。

[0391] (実施例162-3) (S)-2-アミノ-N-ヒドロキシ-3-[1-(3-メチルブチル)-1H-インドール-3-イル]プロピオンアミド[化合物No.144]の合成

実施例162-2で得られた化合物104mg(0.165mmol)を氷冷下、4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液2mlを加え、氷冷下で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、固体をヘキサンで洗浄した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)によって精製し、標記の化合物の塩酸塩44.8mgを淡褐色固体として得た。

MS(Fab):m/z= 290[M+H]<sup>+</sup>

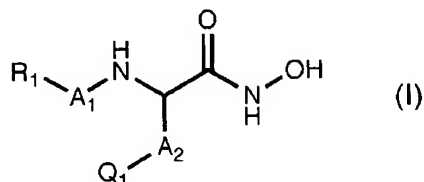
<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ =.

0.92(6H,d,J=6.6Hz),1.48-1.60(1H,m),1.63(2H,q,J=7.1Hz),3.03(1H,dd,J=7.3,14.4Hz),3.15(1H,dd,J=6.8,14.4Hz),3.63-3.71(1H,m),4.12(1H,t,J=6.6Hz),7.05(1H,t,J=7.1Hz),7.17(1H,t,J=7.1Hz),7.20(1H,s),7.43(1H,d,J=8.3Hz),7.62(1H,d,J=7.8Hz).

## 請求の範囲

[1] 下記式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩:

[化11]



式(I)中において、 $R_1$  は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2～10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$A_1$  及び  $A_2$  はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$Q_1$  は  $-Y_1-A_3-R_2$ 、芳香環化合物基  $Q_2$ 、複素芳香環化合物基  $Q_3$ 、又は飽和環状化合物基  $Q_4$  を表し、

$Y_1$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-CONR_3-$ 、 $-NR_3CO-$ 、 $-NR_3COO-$ 、 $-NR_3CONR_4-$ 、 $-NR_3SO_2-$ 、又は  $-NR_3SO_2NR_4-$  を表し、

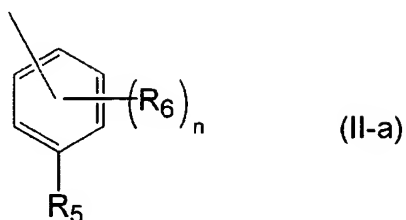
$A_3$  は単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$R_2$  は炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2～10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$R_3$  及び  $R_4$  はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基と炭素原子数1～3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、また、 $R_2$  及び  $R_3$  は互いに結合して環を形成していてもよく、

$Q_2$  は下記式(II-a)の基であって、

[化12]



式(II-a)中において、 $R_5$ はニトロ基、シアノ基又は $-Y_2-A_3-R_2$ を表し、

$n$ は0から4の整数を表し、

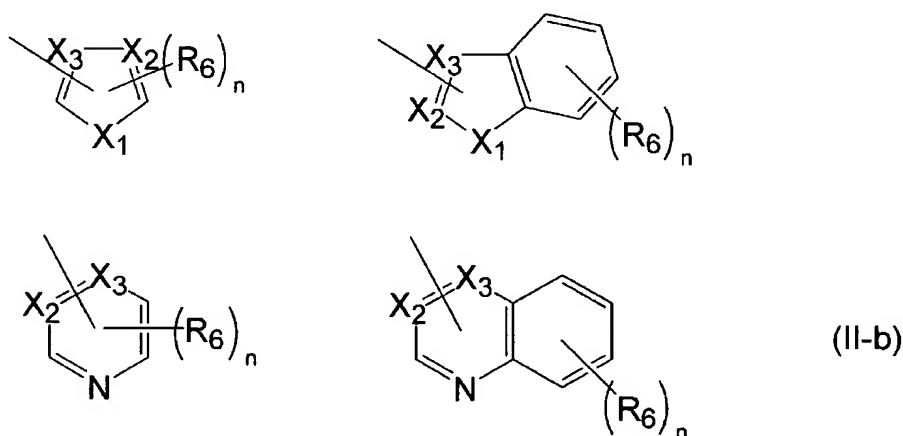
$Y_2$ は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-CONR_3-$ 、 $-NR_3CO-$ 、 $-NR_3COO-$ 、 $-NR_3CONR_4-$ 、 $-NR_3SO_2-$ 、又は $-NR_3SO_2NR_4-$ を表し、

該式中、 $R_6$ はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されてもよく、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、又は $-CONR_7R_8$ を表し、また、 $R_6$ 同士が環を形成していても良く、

$R_7$ 及び $R_8$ はそれぞれ独立にアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、

$Q_3$ は下記式(II-b)の基から選択された基を表し、

[化13]



式(II-b)中において、 $X_1$ は $-O-$ 又は $-N(-Y_3-A_3-R_2)-$ を表し、 $X_2$ 及び $X_3$ は、N

又はCHを表し、 $Y_3$ は単結合、 $-CO-$ 、又は $-SO_2-$ を表し、

$Q_4$ は任意の場所が置換していても良い、3-10員の炭化水素、又はそれぞれ1-3個の窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を含む環状化合物を表し、

(但し、 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレン若しくはエチレンであり、 $Q_1$ が $Q_2$ であり、 $R_5$ が $Y_2-A_3-R_2$ であり、 $Y_2$ が酸素原子であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ がフェニルである場合、

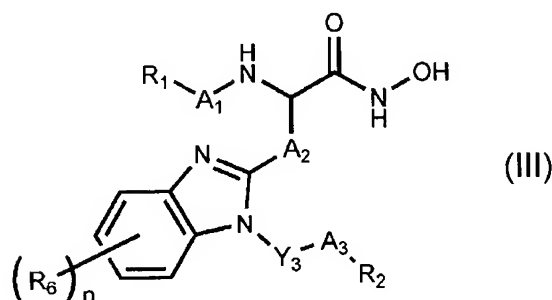
$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $Q_1$ が $Y_1-A_3-R_2$ であり、 $Y_1$ がSであり、かつ $A_3$ がエチレンである場合、

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Q_1$ が $Y_1-A_3-R_2$ であり、 $Y_1$ がSであり $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がエチルである場合、

及び、 $A_2$ がメチレンであり、 $Q_1$ が $-Y_1-A_3-R_2$ を示し、 $Y_1$ が $NR_3CO$ であり $A_3$ がエチレンであり、かつ $R_2$ がフェニルである場合を除く。)

[2] 下記式(III)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

[化14]



式(III)中において、 $R_1$ は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2-10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$A_1$ 及び $A_2$ はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$R_6$ はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されていてもよく、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、又は $-CONR_7R$

を表し、また、 $R_6$ 同士が環を形成していても良く、

$R_7$ 及び $R_8$ はそれぞれ独立にアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基と炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、

$n$ は0から4の整数を表し、

$Y_3$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ を表し、

$A_3$ は単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、かつ

$R_2$ は炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2〜10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表す。

- [3] 式(III)中において、 $A_2$ がメチレン又はエチレンを表し、 $R_1$ が水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、 $A_1$ が単結合、メチレン又はエチレンを表し、 $Y_3$ が単結合を表し、かつ $R_6$ が水素原子、ハロゲン又はアルキル基を表す、請求項2記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。
- [4] 式(III)中において、 $A_2$ がエチレンを表し、 $A_1$ が単結合を表し、 $R_1$ が水素原子を表す、請求項3記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。
- [5] 下記の基を有する請求項3記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：  
 式(III)中において、 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がプロピル基を表し；又は  
 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がエチレンであり、かつ $R_2$ がフェニル基を表し；又は  
 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-ニトロフェニル基を表し；又は  
 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がペンチル基を表し；又は  
 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2-メトキシフェニル基を表し；又は  
 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ がピリジン-2-イル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がブチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がオクチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  がシクロヘキシル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が2, 2-ジメチルプロピル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がイソブチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-フルオロフェニル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が $t$ -ブチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がシクロヘキシル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がテトラヒドロピラン-4-イル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が1-メチルピペリジン-4-イル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が2-メチルブチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がヘキシル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がヘプチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  が2-メチルプロピレン-2-イルであり、かつ  $R_2$  が4- $t$ -ブチルフェ

ニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がナフタレン-1-イル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が5-クロロチオフェン-2-イル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がシクロヘキシル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が4-*t*-ブチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が4-フルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が4-メキシベンジルを表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がメチル基を表し;又は

$R_1$  がプロピル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がプロピル基を表し;又は

$R_1$  がシクロヘキシル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がメチル基を表し;又は

$R_1$  がプロピル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がメチル基を表し;又は

$R_1$  がオクチル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がメチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がプロピル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  が塩素原子であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がプロピル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  が塩素原子であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がペンチル基を表し;又は

$R_1$  がシクロヘキシル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がプロピル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が2、3、5、6-テトラフルオロ-4-メトキシフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  がシクロヘキシル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ $R_2$  が3,4-ジフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  が4-メチルフェニル基を表し;又は



$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が4-メキシフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が4-フルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が4-メチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が3-フルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が3-ニトロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-トリフルオロメチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  が塩素原子であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  が塩素原子であり5、6位に存在し、 $Y_3$  が単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  がフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がペンチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が4-メチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $Y_3$  が

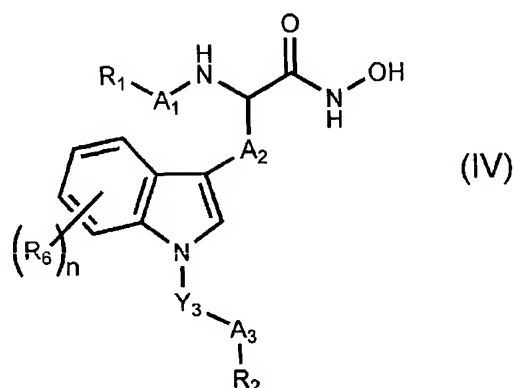
単結合であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-*t*-ブチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がペンチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がエチレンであり、 $n$  が2であり、 $R_6$  がメチル基であり5、6位に存在し、 $Y_3$  及び  $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が2,2-ジメチルプロピル基を表す。

[6] 下記式(IV)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩:

[化15]



式(IV)中において、 $R_1$  は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2〜10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$A_1$  及び  $A_2$  はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$R_6$  はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されてもよく、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、又は $-CONR_7R_8$ を表し、また、 $R_6$  同士が環を形成していても良く、

$R_7$  及び  $R_8$  はそれぞれアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、

$n$ は0から4の整数を表し、 $Y_3$ は単結合、 $-CO-$ 、又は $-SO_2-$ を表し、

$A_3$ は単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、 $R_2$ は炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2～10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表す。

[7] 式(IV)中において、 $R_6$ が水素原子を表す、請求項6記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

[8] 式(IV)中において、 $R_1$ が水素原子を表し、 $A_1$ が単結合を表す、請求項7記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

[9] 式(IV)中において、 $Y_3$ が単結合を表す、請求項8記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

[10] 下記の基を有する請求項6記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

式(IV)中において、 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2, 4-ジフルオロフェニル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-トリフルオロフェニル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-ニトロフェニル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がエチレンであり、かつ $R_2$ がフェニル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がペンチル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-tert-ブチルフェニル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が

単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-シアノフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ が単結合であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が3, 4-ジフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がメチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がエチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がプロピル基を表し;又は

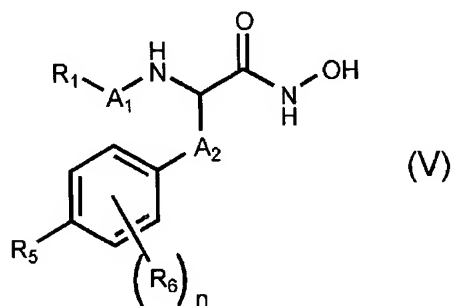
$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がブチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がヘキシル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $Y_3$ 及び $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が3-メチルブチル基を表す。

[11] 下記式(V)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩:

[化16]



式(V)中において、 $R_1$ は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2〜10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、 $A_1$ 及び $A_2$ はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表

し、 $R_5$ はニトロ基、シアノ基、又は $-Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $n$ は0から4の整数を表し、 $Y_2$ は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-CONR_3-$ 、 $-NR_3CO-$ 、 $-NR_3COO-$ 、 $-NR_3CONR_4-$ 、 $-NR_3SO_2-$ 、又は $-NR_3SO_2NR_4-$ を表し、

$R_6$ はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されてもよく、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR_7$ 、 $-COOR_7$ 、又は $-CONR_7R_8$ を表し、また、 $R_6$ 同士が環を形成していても良く、

$R_7$ 及び $R_8$ はそれぞれアルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基と炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表す。

[12] 式(V)中において、 $A_2$ がメチレンを表し、 $R_6$ が水素原子である、請求項11記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

[13] 下記の基を有する請求項12記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

式(V)中において、 $R_1$ が水素原子を表し、 $A_1$ が単結合を表し、 $R_5$ はニトロ基、 $-NR_9$ 、 $R_{10}$ 、又は $-OR_9$ を表し、 $R_9$ 及び $R_{10}$ はそれぞれ $-Y_4-R_{11}$ を表し、 $Y_4$ は単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR_{12}-$ 、又は $SO_2-$ を表し、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ はそれぞれ独立に炭素原子数1から10のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基である(但し $R_5$ が $-OR_9$ を表し、 $R_9$ が $-Y_4R_{11}$ を表し、 $Y_4$ が0を表し、又は $R_{11}$ がベンジル基である場合は除く)。

[14] 式(V)中において、 $R_5$ がニトロ基である、請求項12記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

[15] 下記の基を有する請求項11記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

式(V)中において、 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y_2-A_3-R_2$ を表し $Y_2$ が $-NR_3CO-$ であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がメチル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が $-Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が $-NR_3CO-$ であり、 $R_3$ が水素原子であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ が4-メチルフェニル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-NR_3CO-$  であり、 $R_3$  が水素原子であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がブチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-NR_3CO-$  であり、 $R_3$  が水素原子であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が *t*-ブチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-NR_3CO-$  であり、 $R_3$  が水素原子であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-フルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-NR_3SO_2-$  であり、 $R_3$  が水素原子であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が4-メチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-NR_3CONR_4-$  であり、 $R_3$  及び  $R_4$  が水素原子であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  が4-トリフルオロメチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-NR_3COO-$  であり、 $R_3$  が水素原子であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  がメチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-NR_3CONR_4-$  であり、 $R_3$  が水素原子であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  及び  $R_4$  がメチル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-NR_3-$  であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ  $R_2$  及び  $R_3$  がプロピル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-NR_3-$  であり、 $A_3$  がメチレンであり、 $R_2$  が水素原子であり、かつ  $R_3$  が4-メチルフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  $R$

$R_5$  がニトロ基を表し;又は

$R_1$  がフェニル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  
 $R_5$  がニトロ基を表し;又は

$R_1$  がピリジン-2-イル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  
 $R_5$  がニトロ基を表し;又は

$R_1$  がプロピル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  
 $R_5$  がニトロ基を表し;又は

$R_1$  がシクロヘキシル基であり、 $A_1$  がメチレンであり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  
 $R_5$  がニトロ基を表し;又は

$R_1$  が2-プロピル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  
 $R_5$  がニトロ基を表し;又は

$R_1$  がシクロヘキシル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  
 $R_5$  がニトロ基を表し;又は

$R_1$  が1-メチルピペラジン-4-イル基であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、かつ  
 $R_5$  がニトロ基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  
 $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が-O-であり、 $A_3$  がエチレンであり、かつ $R_2$  が4-フェニル基を表し;  
 又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  
 $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が-O-であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がプロピル基を表し;  
 又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  
 $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が-O-であり、 $A_3$  がエチレンであり、かつ $R_2$  がモルホリン-4-イル基を表し;  
 又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  
 $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$  が-O-であり、 $A_3$  が単結合であり、かつ $R_2$  がブチル基を表し;  
 又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が-

$Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ が単結合であり、かつ $R_2$ がペンチル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が- $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-フルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が- $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ がナフタレン-2-イル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が- $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2-クロロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が- $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-トリフルオロメチルフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が- $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が- $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-tertブチルフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が- $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2-ビフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が- $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が4-ニトロフェニル基を表し;又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がメチレンであり、 $n$ が0であり、 $R_5$ が- $Y_2-A_3-R_2$ を表し、 $Y_2$ が-O-であり、 $A_3$ がメチレンであり、かつ $R_2$ が2, 4-ジフルオ

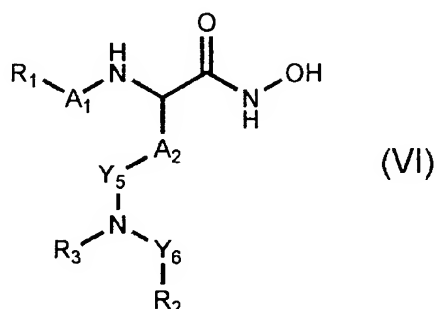


ロフェニル基を表し;又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がメチレンであり、 $n$  が0であり、 $R_5$  が  $Y_2-A_3-R_2$  を表し、 $Y_2$  が  $-O-$  であり、 $A_3$  がメチレンであり、かつ  $R_2$  が4-シアノフェニル基を表す。

[16] 下記式(VI)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩:

[化17]



式(VI)中において、 $R_1$  は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2～10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$A_1$  及び  $A_2$  はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し、

$R_2$  は炭素原子数1から10のアルキル基、炭素原子数2～10のアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し、

$Y_5$  は単結合、又はカルボニル基を表し、 $Y_6$  は単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $CONR_4$ 、又は  $-SO_2-$  を表し、

$R_3$  及び  $R_4$  はそれぞれ水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1～3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表す。

[17] 式(VI)中において、 $A_2$  がエチレン又はプロピレンを表す、請求項16記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

[18] 式(VI)中において、 $R_1$  が水素原子を表し、かつ  $A_1$  が単結合を表す、請求項17記載

の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

[19] 下記の基を有する請求項16記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩：

式(VI)中において、 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がナフタレン-1-イルメチル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ が4-tert-ブチルフェニル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ が4-フルオロベンジル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ が4-tert-ブチルベンジル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がシクロヘキシル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ が2, 2-ジフェニルエチル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がピリジン-2-イルメチル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ がメチル基であり、かつ $R_2$ がベンジル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ がエチル基であり、かつ $R_2$ がエチル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基

であり、 $Y_6$ が単結合であり、かつ $R_2$ 及び $R_3$ がペンチレン基であって環を形成し；又は  
 $R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基  
であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がアダマンタン-1-イル基  
を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がエチレンであり、 $Y_5$ がカルボニル基  
であり、 $Y_6$ が単結合であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がベンジル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であ  
り、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がメチル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であ  
り、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がフェニル基を表し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であ  
り、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ が4-ニトロフェニル基を表し；又  
は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であ  
り、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ が4-ニトロベンジル基を表し；  
又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であ  
り、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がナフタレン-1-イル基を表し；  
又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であ  
り、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がナフタレン-2-イル基を表し；  
又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であ  
り、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ がシクロヘキシルメチル基を表  
し；又は

$R_1$ が水素原子であり、 $A_1$ が単結合であり、 $A_2$ がプロピレンであり、 $Y_5$ が単結合であ  
り、 $Y_6$ が-CO-であり、 $R_3$ が水素原子であり、かつ $R_2$ が4-クロロフェニル基を表し；又  
は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が—CO—であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  がベンズヒドリル基を表し；又は  
 $R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が—CO—であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が2-フェニルベンジル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が—CO—であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が3、5-ジ-*tert*-ブチルベンジル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が—CO—であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  が-*tert*-ブチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  がプロピル基であり、かつ  $R_2$  がプロピル基を表し；又は

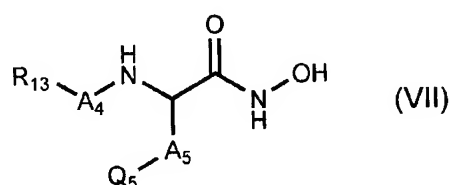
$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  がペンチル基であり、かつ  $R_2$  がペンチル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が水素原子であり、かつ  $R_2$  がシクロヘキシル基を表し；又は

$R_1$  が水素原子であり、 $A_1$  が単結合であり、 $A_2$  がプロピレンであり、 $Y_5$  が単結合であり、 $Y_6$  が単結合であり、 $R_3$  が4-メチルベンジル基であり、かつ  $R_2$  が4-メチルベンジル基を表す。

[20] 下記式(VII)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩を含むAGE生成阻害剤：

[化18]



式(VII)中において、 $R_{13}$  は炭素原子数1から10のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し；

$A_4$  及び  $A_5$  はそれぞれ独立に単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し;

$Q_6$  は  $-Y_7-A_6-R_{14}$ 、芳香環化合物基  $Q_6$ 、複素芳香環化合物基  $Q_7$ 、又は飽和環状化合物  $Q_8$  を表し;

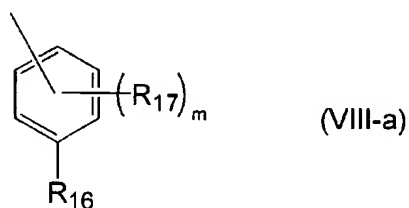
$Y_7$  は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_{15}-$ 、 $-CONR_{15}-$ 、 $-NR_{15}CO-$ 、 $-NR_{15}COO-$ 、 $-NR_{15}CONR_{16}-$ 、 $-NR_{15}SO_2-$ 、又は  $-NR_{15}SO_2NR_{16}-$  を表し;

$A_6$  は単結合、又は炭素原子数1から6のアルキレン基を表し;

$R_{14}$  は水素原子、炭素原子数1から10のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し;

$R_{15}$  及び  $R_{16}$  はそれぞれ炭素原子数1から6のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、飽和複素環基、又はアリール基若しくはヘテロアリール基、及び炭素原子数1〜3のアルキレン基からなる群から選ばれた基を表し、また、 $R_{14}$  及び  $R_{15}$  は互いに結合して環を形成していてもよく;

$Q_6$  は下記式 (VIII-a) の基であって、  
[化19]



式 (VIII-a) 中において、 $R_{16}$  は水素原子、ハロゲン、ニトロ基、シアノ基、又は  $-Y_7-A_6-R_{14}$  を表し、

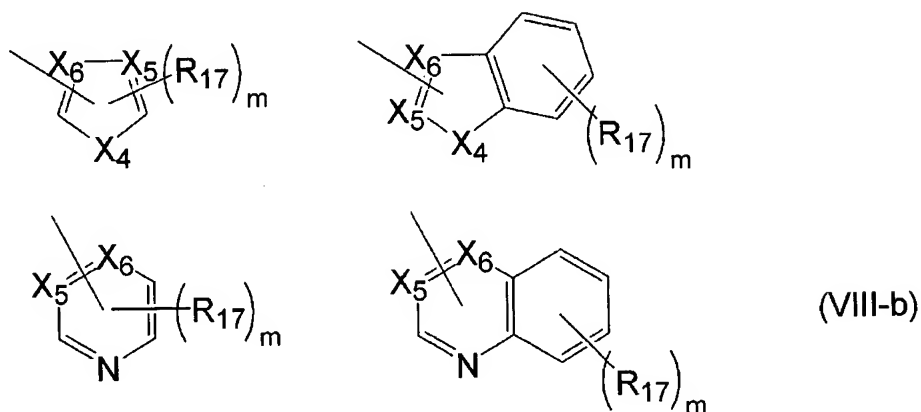
$m$  は0から4の整数を表し、

$R_{17}$  はそれぞれ独立に環上の任意の炭素原子に置換されることがあり、それぞれ独立にハロゲン、アルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-OR_{18}$ 、 $-COOR_{18}$ 、又は  $-CONR_{18}$  を表し、また、 $R_{17}$  同士が環を形成していてもよく、

$R_{18}$  及び  $R_{19}$  はそれぞれ炭素原子数1から6のアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は飽和複素環基を表し;

$Q_7$  は下記式 (VIII-b) のいずれかの基であって、

[化20]

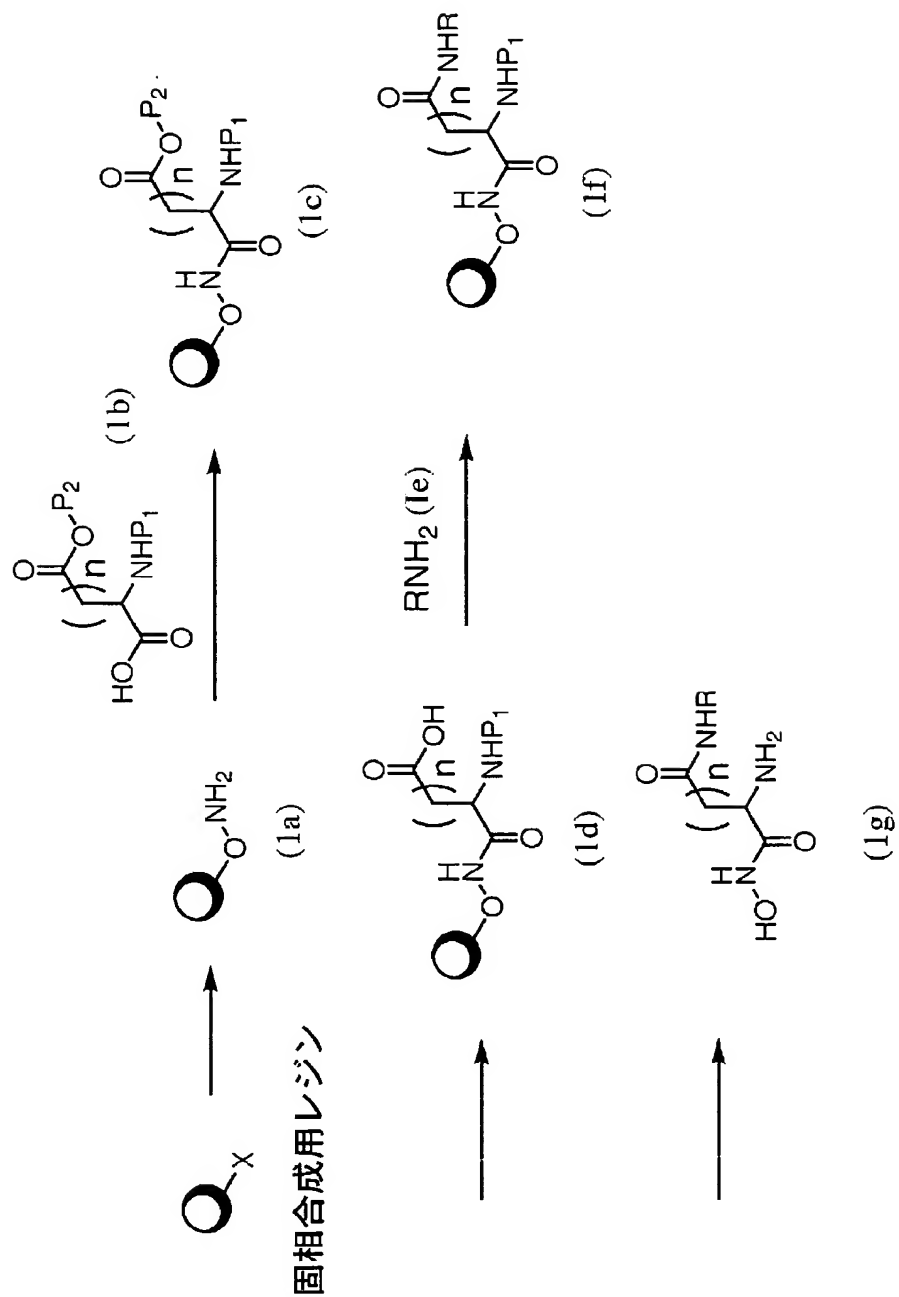


式 (VIII-b) 中において、 $X_4$  は  $-O-$ 、 $-S-$ 、又は  $-N(-Y_7-A_6-R_{14})-$  を表し、 $X_5$  及び  $X_6$  は、 $N$  又は  $CH$  を表し、

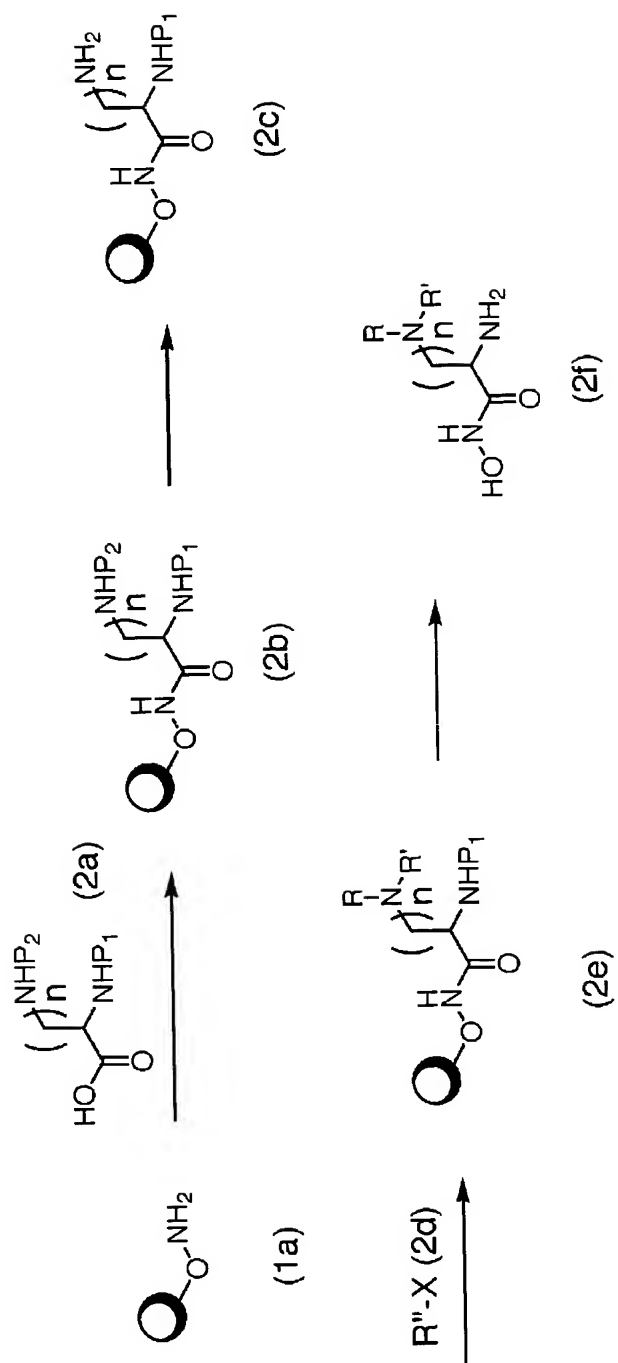
$Q_8$  は任意の場所が置換していても良い、3～10員の炭化水素、又はそれぞれ1～3個の窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を含み得る環状化合物基を表す。

- [21] 請求項20のAGE生成阻害剤を含む、医療組成物。
- [22] 請求項20のAGE生成阻害剤を含む、食品用添加剤の組成物。
- [23] 請求項20のAGE生成阻害剤を含む、化粧品用添加剤の組成物。
- [24] 請求項20のAGE生成阻害剤を含む、化粧品。

[図1]

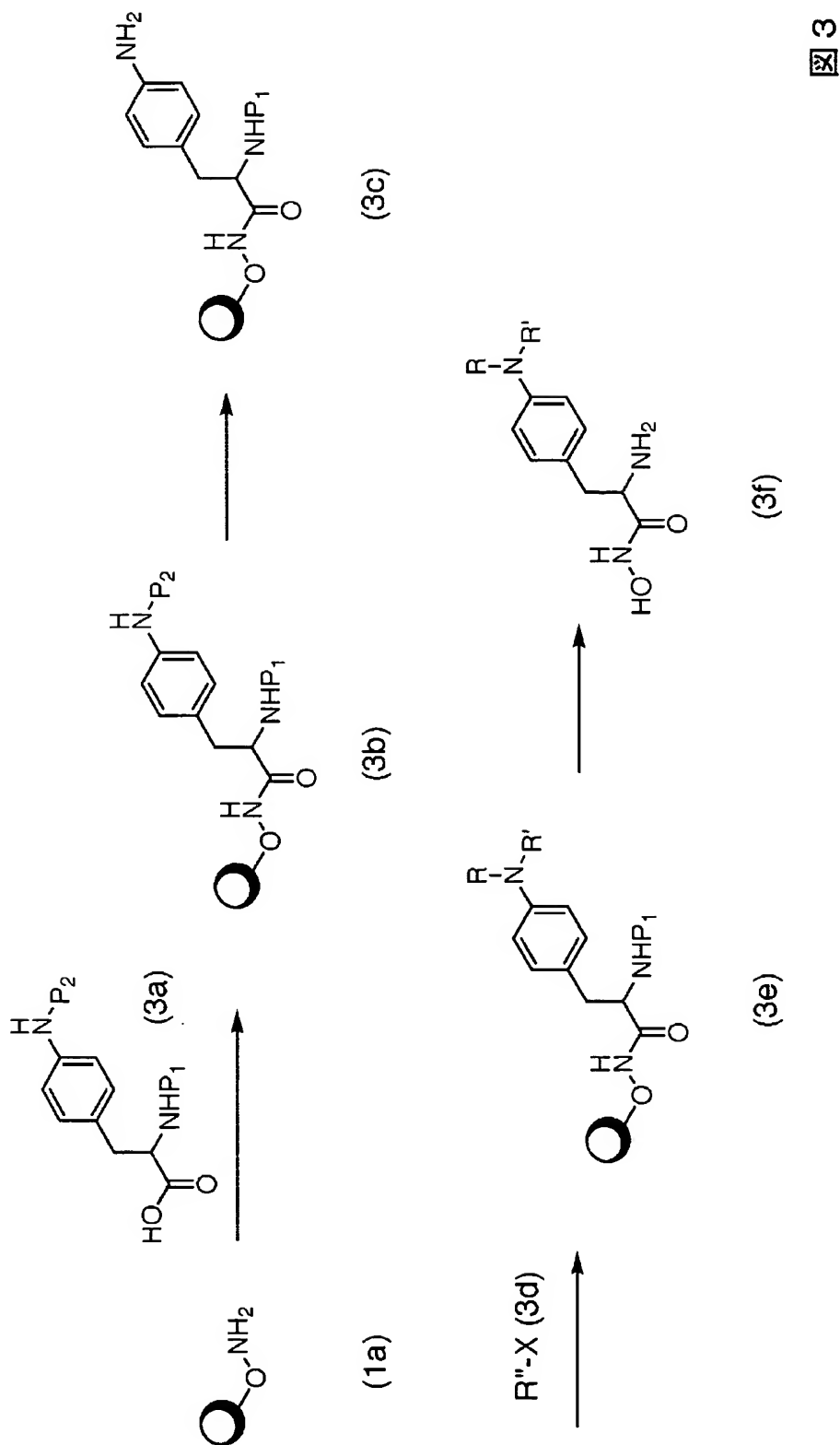


[図1]

2. 

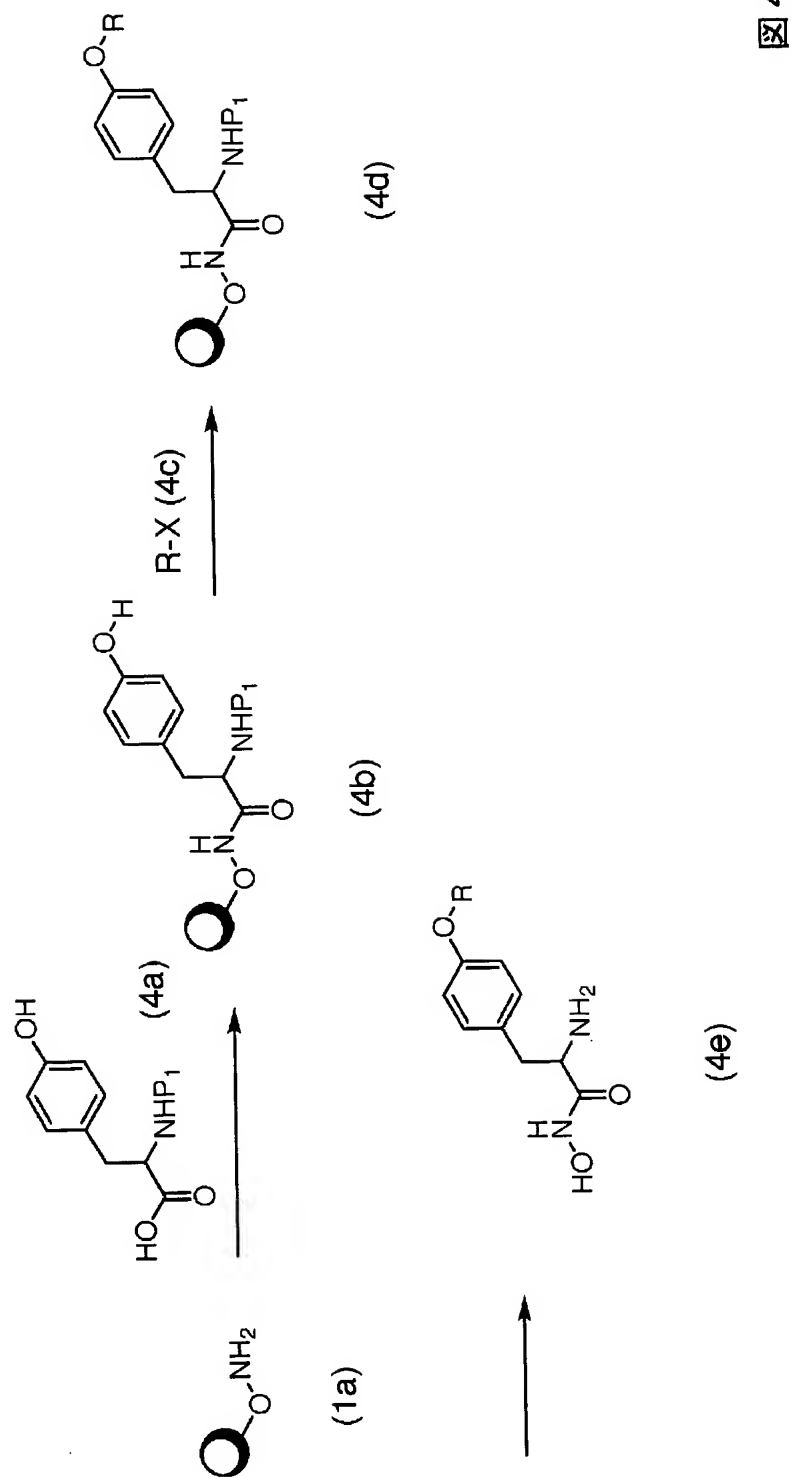


[図3]



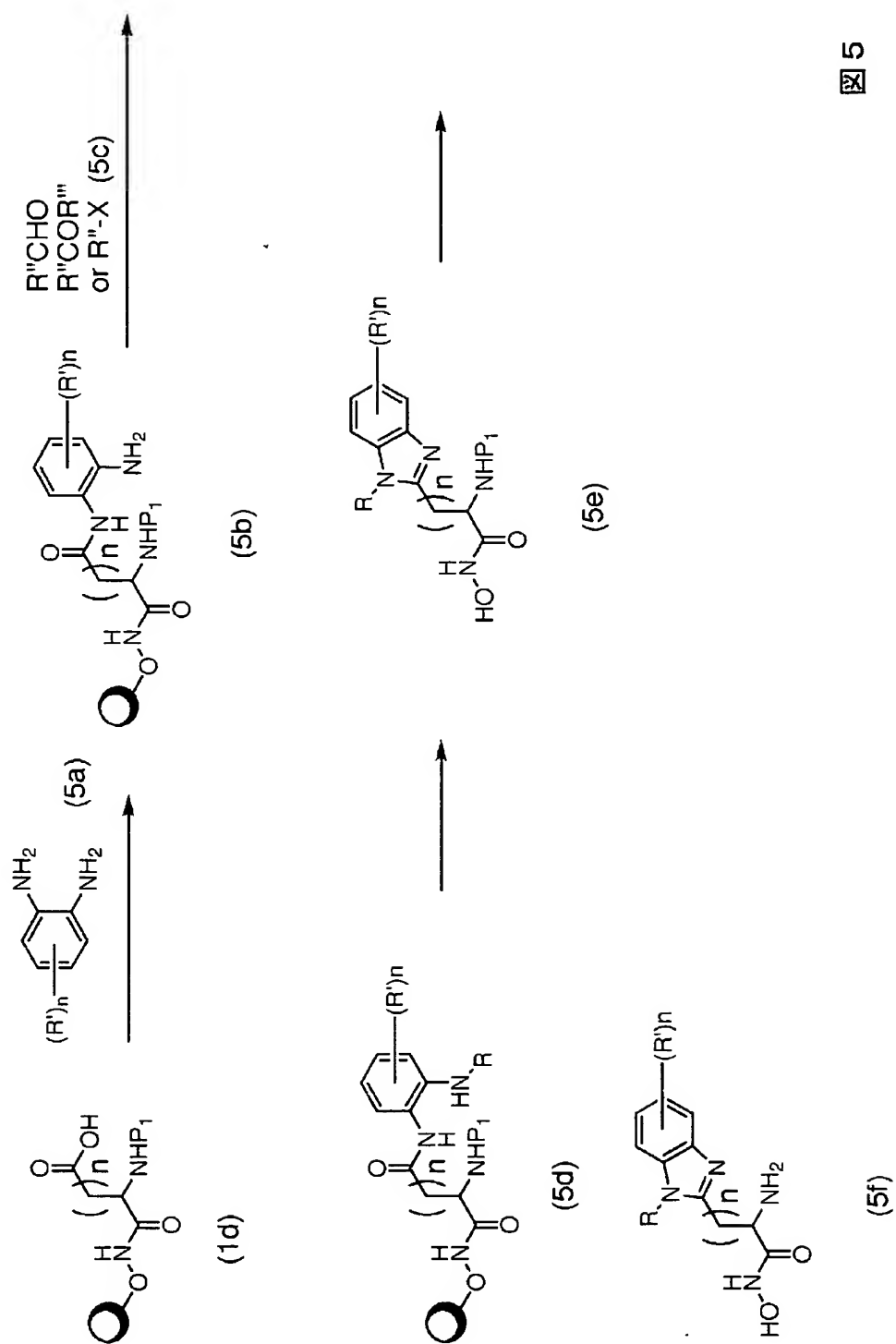
[図3]

[図4]



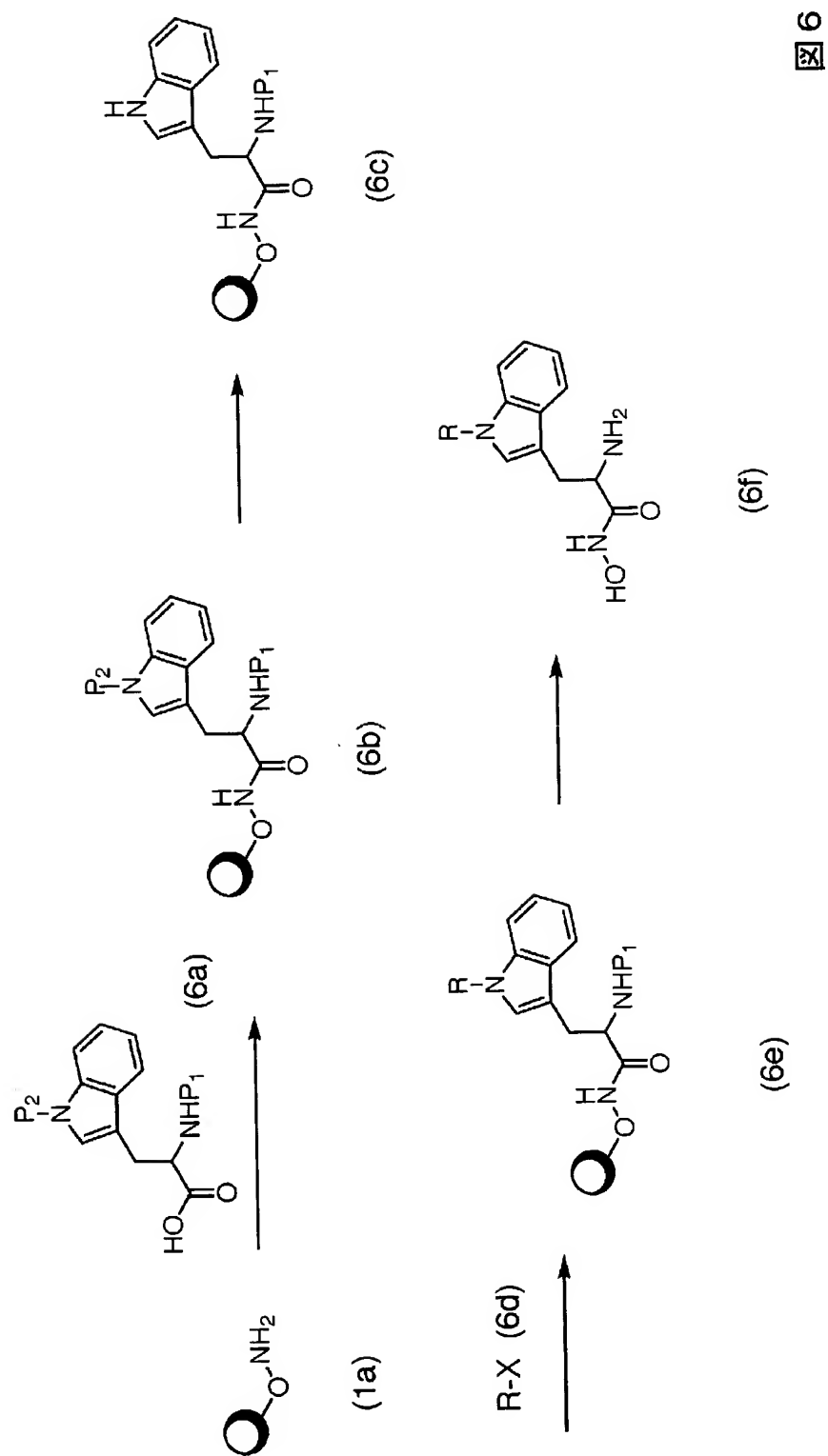
[図4]

[図5]



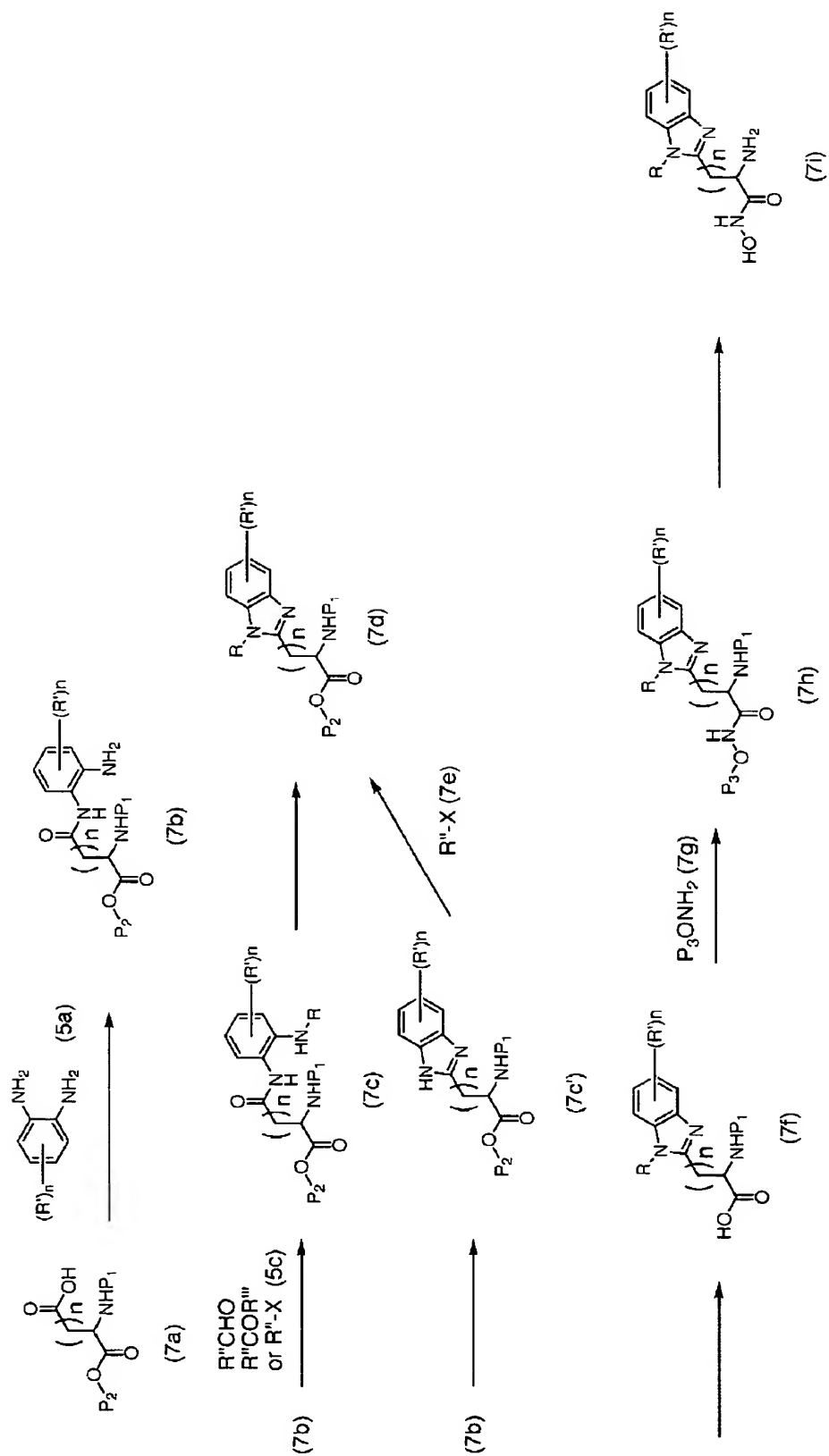
[図5]

[図6]



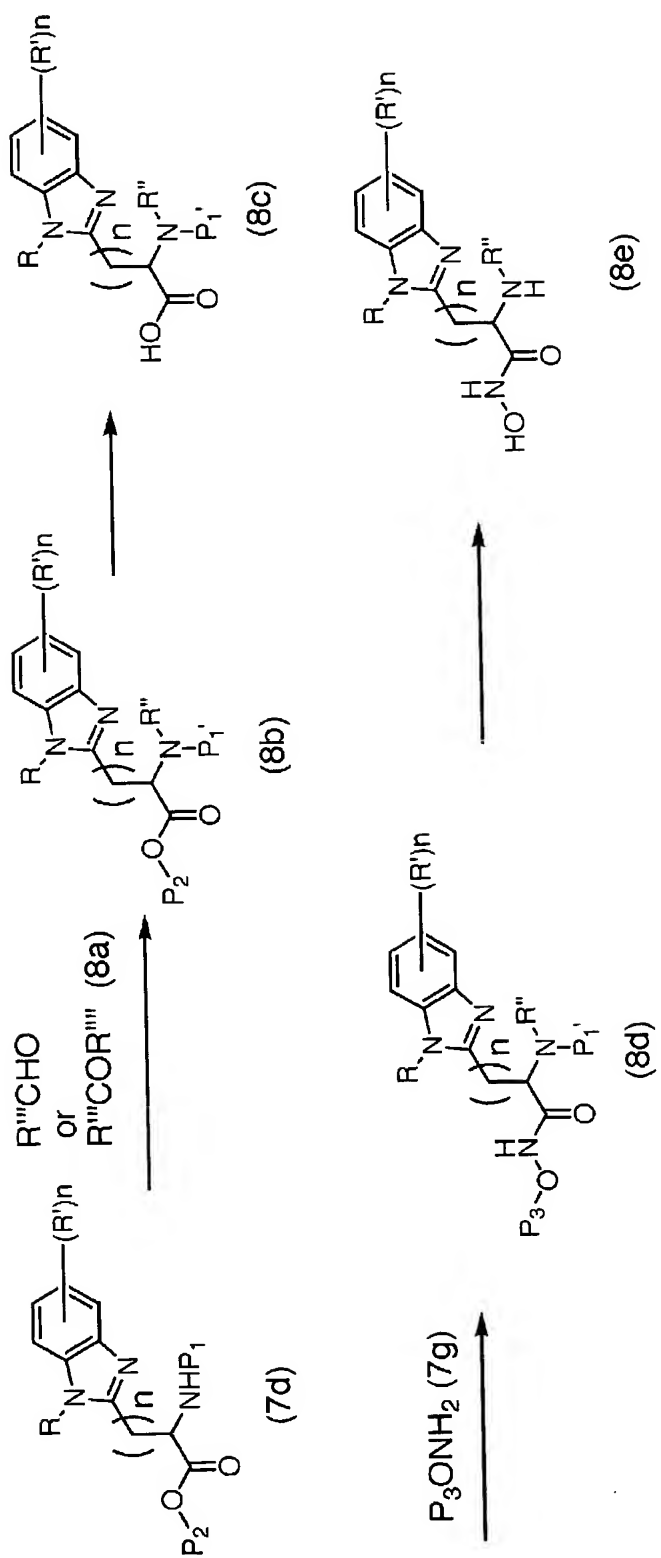
[図6]

[図7]

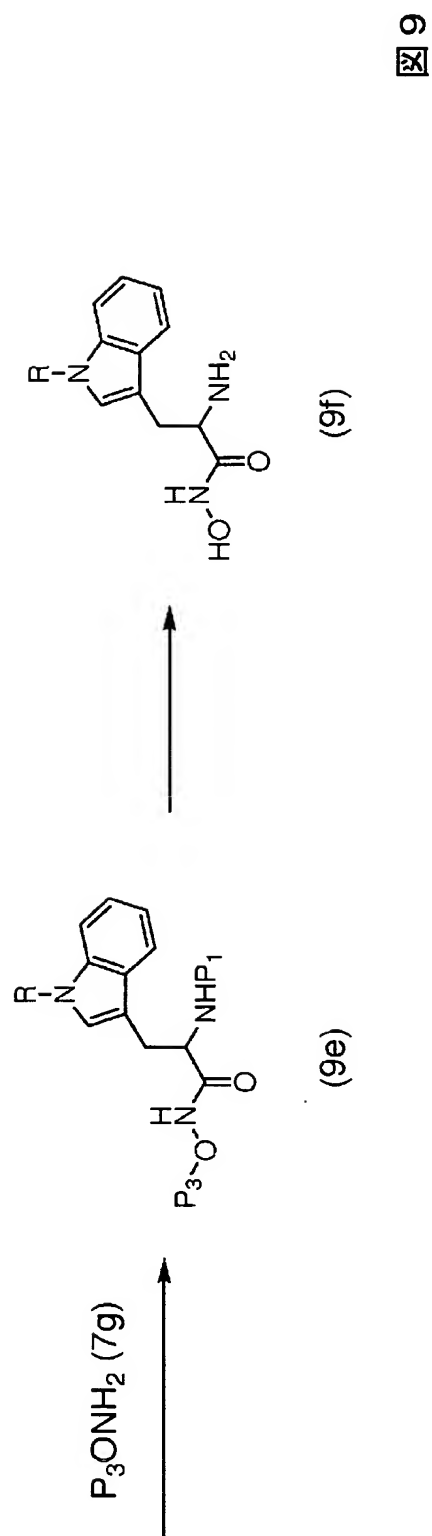
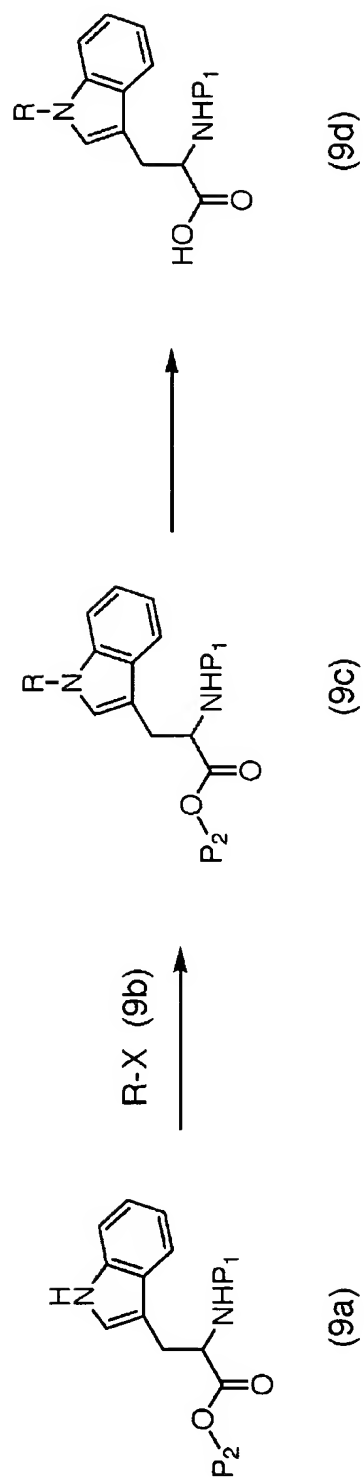


[図7]

8  
✕

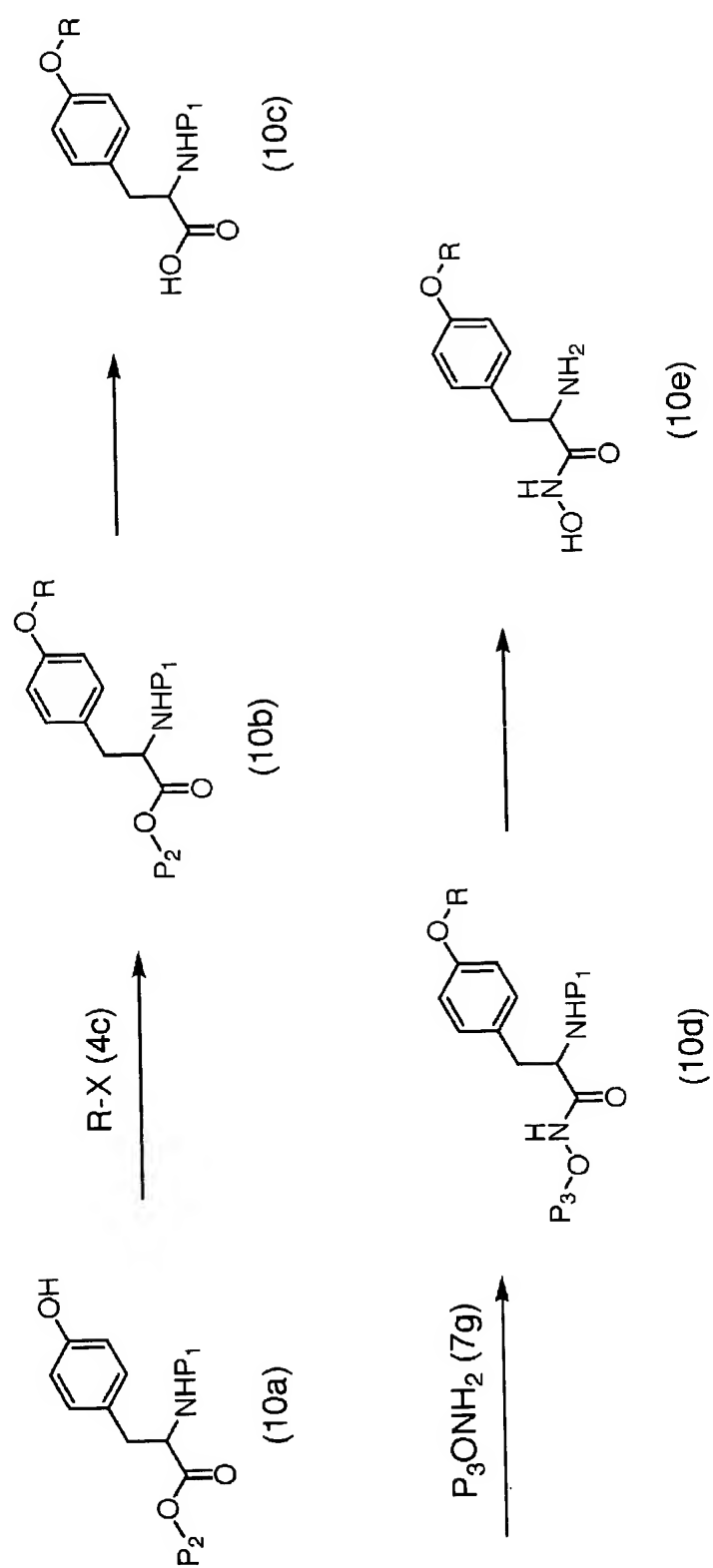


[図9]



[図9]

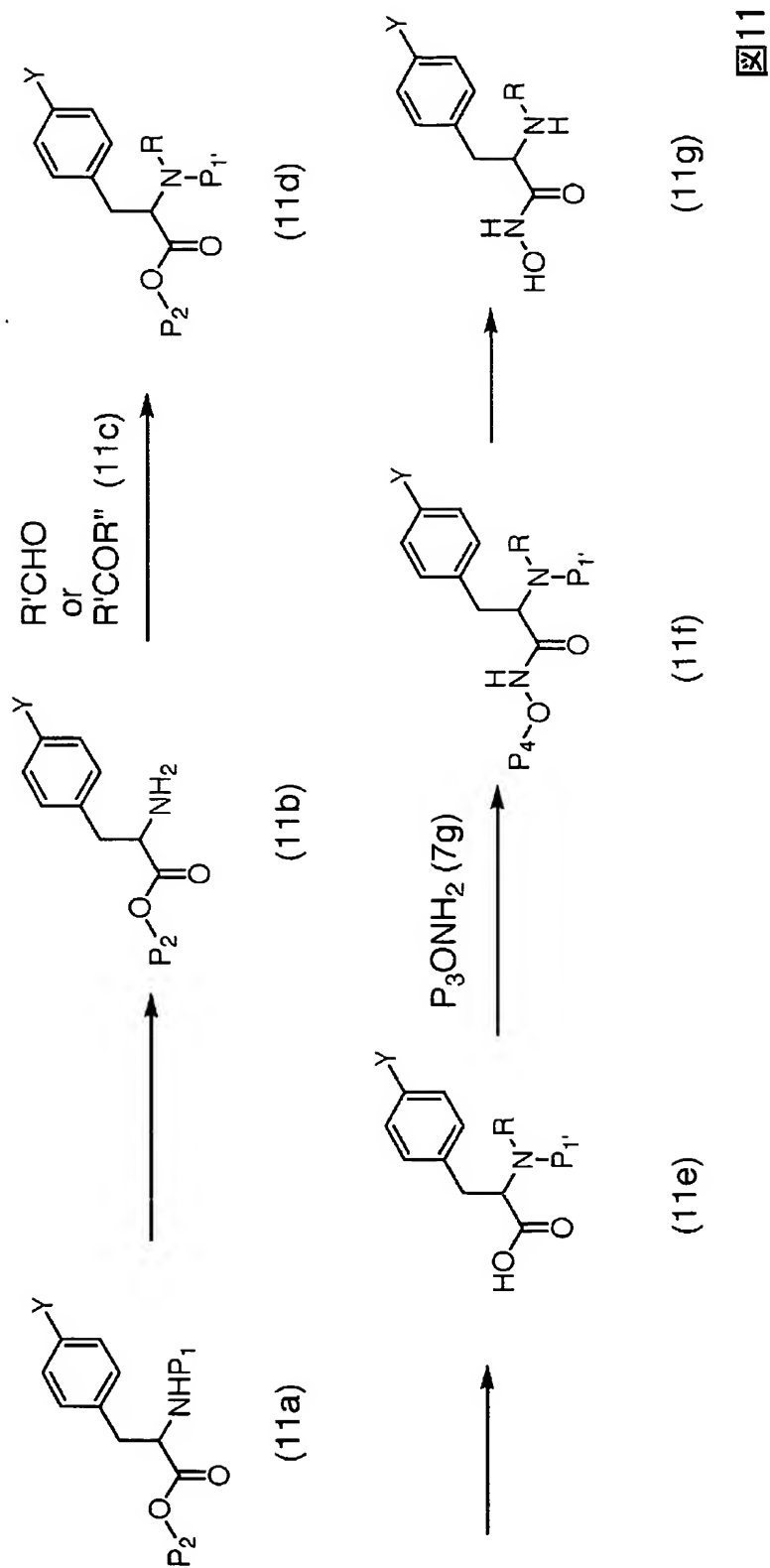
[図10]



[図10]



[図11]



[図12]

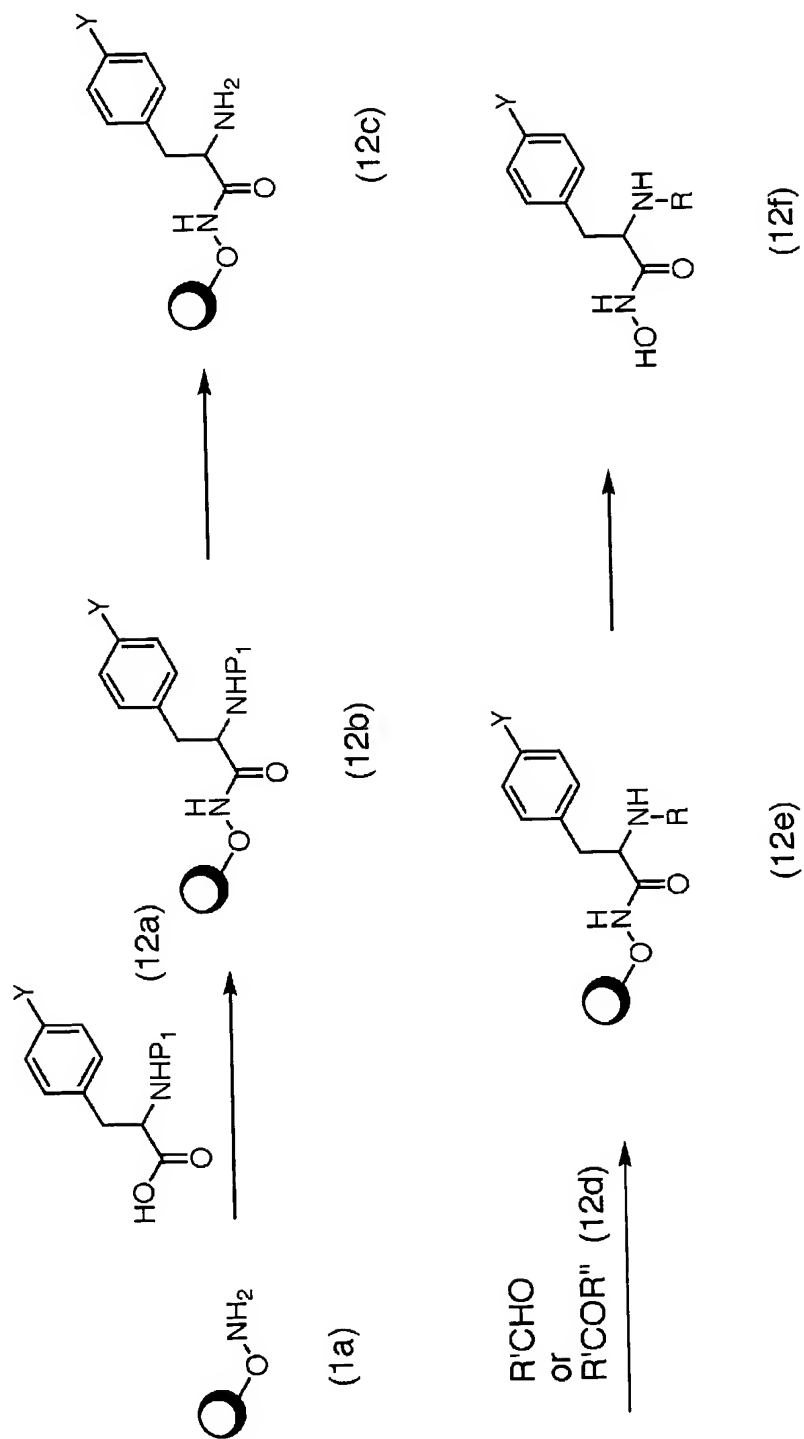
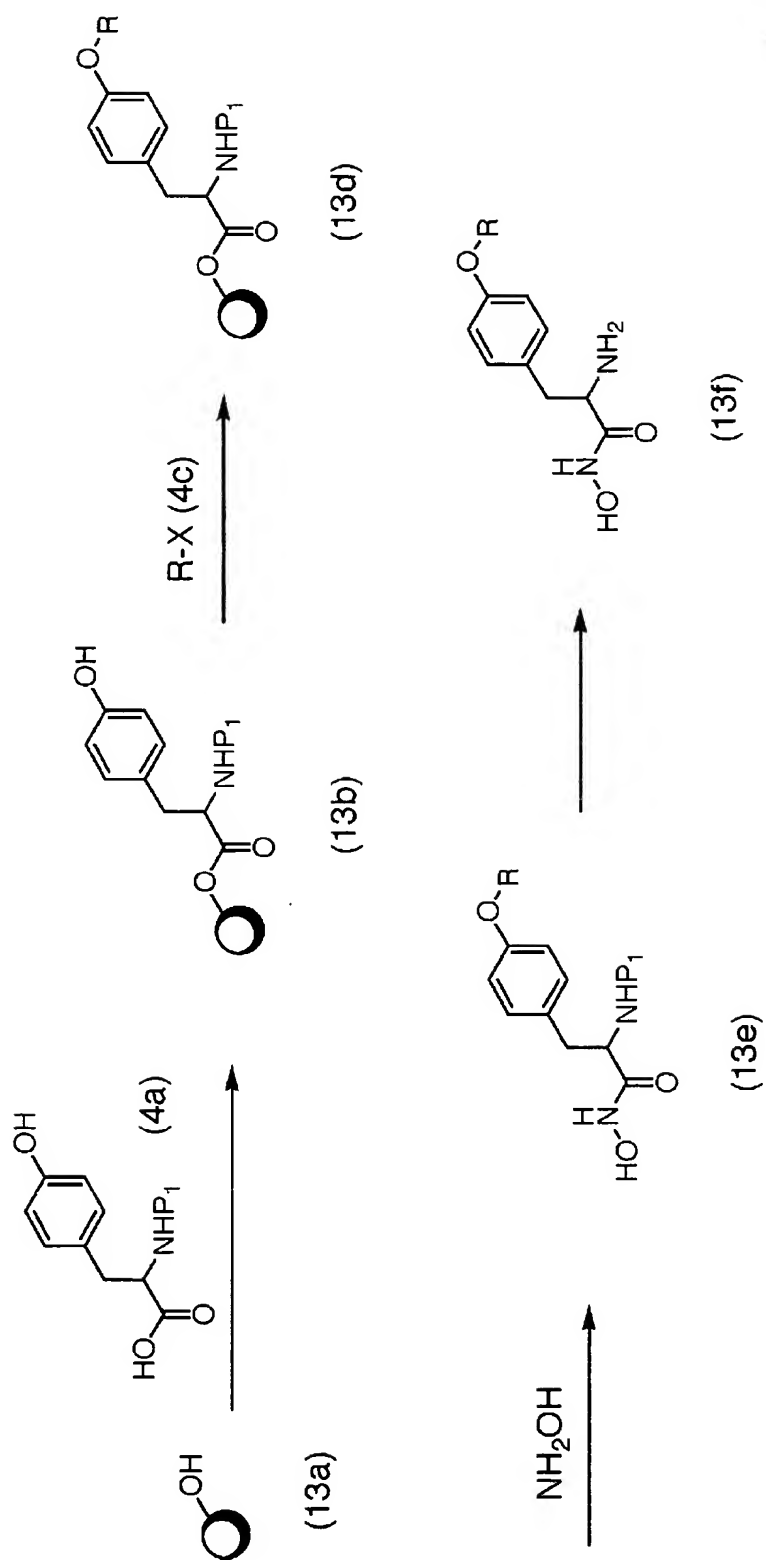


図12

[図13]



[図13]

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019512

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C259/06, C07D209/22, 209/24, 211/58, 213/40, 235/16,  
295/18, 401/04, 405/04, A23L1/30, A61K7/00, 31/164, 31/165,  
31/167, 31/17, 31/18, 31/275, 31/405, 31/4184, 31/4402, 31/4453,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C259/06, C07D209/22, 209/24, 211/58, 213/40, 235/16,  
295/18, 401/04, 405/04, A23L1/30, A61K7/00, 31/164, 31/165,  
31/167, 31/17, 31/18, 31/275, 31/405, 31/4184, 31/4402,  
31/4453.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 02/00593 A2 (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.), 03 January, 2002 (03.01.02), & EP 1292563 A2 & JP 2004-501888 A & US 2003/195257 A1	1, 11-15 2-10, 16-19
X A	WO 02/00261 A2 (Monsanto Technology LLC), 03 January, 2002 (03.01.02), & US 2002/068693 A1 & US 2004/171521 A1	1 2-19
X A	JP 2003-523994 A (Smithkline Beecham PLC), 12 August, 2003 (12.08.03), & WO 2001/062715 A1 & EP 1265855 A1 & US 2003/134880 A1	1 2-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 July, 2005 (01.07.05)

Date of mailing of the international search report  
19 July, 2005 (19.07.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019512

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/62296 A2 (Monsanto Technology LLC), 30 August, 2001 (30.08.01), & US 2001/046954 A1 & US 2004/171531 A1	1 2-19
X A	JP 2001-500533 A (Pharmacia & Upjohn S.p.A.), 16 January, 2001 (16.01.01), & WO 99/02510 A1 & EP 925289 A1 & US 6482827 B1	1,16-19 2-15
X A	JP 8-81443 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 March, 1996 (26.03.96), & US 5594006 A	1,16-19 2-15
X A	WO 90/09380 A1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 August, 1990 (23.08.90), & EP 411150 A1 & US 5238938 A	1,6-10 2-5,11-19
X A	JP 3-74370 A (Terumo Corp.), 28 March, 1991 (28.03.91), (Family: none)	1,11-15 2-9,16-19
X A	US 4077998 A (Morton-Norwich Products, Inc.), 07 March, 1978 (07.03.78), (Family: none)	1 2-19
X A	US 3950542 A (Oreal S.A.), 13 April, 1976 (13.04.76), & DE 1667903 A	1 2-19
X A	GB 1221238 A (Merck and Co.), 03 February, 1971 (03.02.71), & DE 1816103 A & US 3639382 A	1 2-19
X A	LEE, Jeewoo et al., Methionine analogs as inhibitors of methionyl-tRNA synthetase, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8(24), 3511-3514	1 2-19
X A	VERLEYSSEN, Kathleen et al., Enantiomeric separation of some amino acids and derivatives by capillary electrophoresis with 18-crown-6- tetracarboxylic acid as chiral selector, Journal of Microcolumn Separations, 1999, 11(1), 37-43	1,6-10 2-5,11-19
X A	EL-EZABY, Mohamed S. et al., Complexes of hydroxamates. V: Equilibrium and kinetics of the formation of the binary and ternary complexes involved in the nickel(II)- histidinehydroxamic acid-pyridoxal system, Journal of Inorganic Biochemistry, 1988, 33(3), 161-174	1 2-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019512

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/069965 A1 (Transtech Pharma, Inc.), 12 September, 2002 (12.09.02), & US 2003/032663 A1 & EP 1387680 A1 & JP 2004-523565 A	20-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019512

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/4468, 31/454, A61P1/16, 3/10, 7/02, 9/10, 13/12, 19/02,  
19/08, 19/10, 25/00, 25/28, 27/10, 27/12, 29/00, 37/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both  
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/4468, 31/454, A61P1/16, 3/10, 7/02, 9/10, 13/12, 19/02,  
19/08, 19/10, 25/00, 25/28, 27/10, 27/12, 29/00, 37/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C259/06, C07D209/22, 209/24, 211/58, 213/40, 235/16, 295/18, 401/04, 405/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C259/06, C07D209/22, 209/24, 211/58, 213/40, 235/16, 295/18, 401/04, 405/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN)REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 02/00593 A2 (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.) 2002.01.03 & EP 1292563 A2 & JP 2004-501888 A & US 2003/195257 A1	1, 11-15 2-10, 16-19
X A	WO 02/00261 A2 (Monsanto Technology LLC) 2002.01.03 & US 2002/068693 A1 & US 2004/171521 A1	1 2-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.07.2005

国際調査報告の発送日

19.7.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

9049



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2003-523994 A (スミスクライン ビーチャム パブリック リ ミテッド カンパニー) 2003. 08. 12 & WO 2001/062715 A1 & EP 1265855 A1 & US 2003/134880 A1	1 2-19
X A	WO 01/62296 A2 (Monsanto Technology LLC) 2001. 08. 30 & US 2001/046954 A1 & US 2004/171531 A1	1 2-19
X A	JP 2001-500533 A (ファルマシア・エ・アップジョン・エッセ・ピ ー・アー) 2001. 01. 16 & WO 99/02510 A1 & EP 925289 A1 & US 6482827 B1	1, 16-19 2-15
X A	JP 8-81443 A (大塚製薬株式会社) 1996. 03. 26 & US 5594006 A	1, 16-19 2-15
X A	WO 90/09380 A1 (大塚製薬株式会社) 1990. 08. 23 & EP 411150 A1 & US 5238938 A	1, 6-10 2-5, 11-19
X A	JP 3-74370 A (テルモ株式会社) 1991. 03. 28 (ファミリーなし)	1, 11-15 2-9, 16-19
X A	US 4077998 A (Morton-Norwich Products, Inc.) 1978. 03. 07 (フ ァミリーなし)	1 2-19
X A	US 3950542 A (Oreal S. A.) 1976. 04. 13 & DE 1667903 A	1 2-19
X A	GB 1221238 A (Merck and Co. ) 1971. 02. 03 & DE 1816103 A & US 3639382 A	1 2-19
X A	LEE, Jeewoo et al., Methionine analogs as inhibitors of methionyl-tRNA synthetase, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8(24), 3511-3514	1 2-19
X A	VERLEYSEN, Katleen et al., Enantiomeric separation of some amino acids and derivatives by capillary electrophoresis with 18-crown-6-tetracarboxylic acid as chiral selector, Journal of Microcolumn Separations, 1999, 11(1), 37-43	1, 6-10 2-5, 11-19

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	EL-EZABY, Mohamed S. et al., Complexes of hydroxamates. V: Equilibrium and kinetics of the formation of the binary and ternary complexes involved in the nickel(II)-histidinehydroxamic acid-pyridoxal system, Journal of Inorganic Biochemistry, 1988, 33(3), 161-174	1 2-19
A	WO 2002/069965 A1 (Transtech Pharma, Inc.) 2002.09.12 & US 2003/032663 A1 & EP 1387680 A1 & JP 2004-523565 A	20-24

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A23L1/30, A61K7/00, 31/164, 31/165, 31/167, 31/17, 31/18, 31/275, 31/405, 31/4184, 31/4402, 31/4453, 31/4468, 31/454, A61P1/16, 3/10, 7/02, 9/10, 13/12, 19/02, 19/08, 19/10, 25/00, 25/28, 27/10, 27/12, 29/00, 37/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

A23L1/30, A61K7/00, 31/164, 31/165, 31/167, 31/17, 31/18, 31/275, 31/405, 31/4184, 31/4402, 31/4453, 31/4468, 31/454, A61P1/16, 3/10, 7/02, 9/10, 13/12, 19/02, 19/08, 19/10, 25/00, 25/28, 27/10, 27/12, 29/00, 37/00, 43/00

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**